Aus der II. Inneren Abteilung des
Robert Bosch-Krankenhauses in Stuttgart
Chefarzt Dr. med. W. A. Müller

Vergleichende Untersuchungen über die Uropepsinogenausscheidung an Ratten unter Bedingungen, welche die Magengeschwürsbildung begünstigen und über deren Beeinflussung durch Medikamente

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Vorgelegt von
JOACHIM BRAUN AUS MARBACH AM NECKAR

7181

Aus der II. Inneren Abteilung des
ROBERT BOSCH - KRANKENHAUSES in Stuttgart
Chefarzt Dr. med. W. A. Müller

Vergleichende Untersuchungen über die Uropepsinogenausscheidung an Ratten unter Bedingungen, welche die Magengeschwürsbildung begünstigen und über deren Beeinflussung durch Medikamente

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

1962

Vorgelegt von
Joachim B r a u n
aus Marbach am Neckar

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Professor Dr. K. Brecht
Berichterstatter: Professor Dr. H. Bennhold

Herrn Dr. med. W. A. Müller
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

I) EINLEITUNG

1) Ulcusleiden und Magensekretion 9
2) Uropepsinogen als Maß der proteolytischen Aktivität des Magensaftes oder der Zellzerstörung 14

II) EIGENE FRAGESTELLUNG UND METHODIK

1) Versuchstiere 19
2) Versuchsanordnung zur Ulcuserzeugung . . 20
3) Uropepsinogenbestimmung 24
   a) Prinzip der Bestimmung 24
   b) Reagenzien 24
   c) Ausführung der Bestimmung 25
   d) Eichkurve 30
4) Kreatininbestimmung 31
   a) Reagenzien 31
   b) Durchführung der Bestimmung 32
   c) Berechnung 33
5) Histologische Überprüfung 34
6) Statistische Auswertung 39
   a) Mittelwert 39
   b) Streuung 39
   c) Vergleich zweier Mittelwerte 40
      aa) Student'sche t-Test-Methode . . . 40
      bb) Rangtest nach Wilcoxon 43

d) Prüfung einer Korrelation zwischen Ulcusfläche und Uropepsinogenausscheidung 44

II) ERGEBNISSE

1) Tiere nur mit Ätherrausch 46

2) Kontrolltiere in Gips ohne Medikamente . . 47

3) Beeinflussung der Uropepsinogenausscheidung durch Medikamente 48

A) Sedativa

1) Phenylaethylbarbitursäure 49

2) N-(3'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin 50

3) N-(2'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin 52

B) Vagolytica (Anticholinergica) und Ganglioplegica

1) Methanthelinbromid 53

2) Azamethonium 55

C) Bindung der Magensäure und Eingriffe ins Fermentsystem

1) Aluminiumhydroxyd 58

2) Acetazolamid 62

D) Verbesserung der Widerstandskraft des Gewebes

1) Stilböstroldipropionat 63

E) Homöopathische Medikamente

1) Nux vomica 65

2) Passiflora incarnata 68

F) Medikamente, von denen eine ulcus-fördernde Wirkung angenommen wird

1) Reserpin 69

2) Prednisolon 71

IV) STATISTISCHE AUSWERTUNG 74

V) DISKUSSION 80

VI) ZUSAMMENFASSUNG 87

VII) LITERATURVERZEICHNIS 91

I) E I N L E I T U N G

1) Ulcusleiden und Magensekretion

Bis heute ist die Entstehung der Ulcuskrankheit nicht vollständig geklärt. Als Erster stellte G ü n s b u r g [27] 1852 die These auf, daß ein Magengeschwür durch die Einwirkung des Magensaftes hervorgerufen wird, und zwar durch eine durch Übererregung des Nervus vagus bedingte vermehrte Magensaftsekretion. Die Geschwürsbildung beruhe "auf einer quantitativen Anomalie der Absonderung freier Säure, bedingt durch die Alienation in der Energie der N. vagi". Dem stellte 1853 V i r c h o w [70] seine anatomische Gefäßtheorie gegenüber, da damals nur das Ulcus rotundum bekannt war. "Fände eine solche Einwirkung auf die unversehrte und lebende Magenschleimhaut statt, so könnte es gewiß nicht in Form eines meist sehr umgrenzten und beschränkten Geschwürs stattfinden, sondern müßte gerade die so oft in dieser Weise erklärten Magenerweichung hervorbringen."

Es folgt 1913 die funktionelle Gefäßtheorie von v. B e r g m a n n [7]. Er vertrat die Ansicht, daß Spasmen der glatten Muskulatur der Magenwandarterien oder Spasmen der Magenmuskulatur zur Drosselung der Magenwandarterien führen könnten. Dadurch entstün-

den Durchblutungsstörungen der Magenwand, an der dann der Magensaft angreifen könne. Der vegetativ-nervös veranlagte Patient sei zu solchen Spasmen besonders disponiert.

Eine "entzündliche Theorie" brachte 1923 K o n j e t z n y [38] zur Diskussion. Nach ihm entwickelt sich das typische Magen- und Duodenalulcus niemals in gesunder Magen- oder Duodenalschleimhaut, sondern immer auf dem Boden einer Gastritis oder Duodenitis. Er sieht in der Reihe Entzündung - Erosion - typisches akutes Geschwür die Stufen einer konsequenten Entwicklung. K o n j e t z n y fasst also das Ulcus als Komplikation der Gastritis bzw. Duodenitis auf und meint, dies durch morphologische Untersuchungen beweisen zu können. Dadurch ist aber das Problem der kausalen Genese des Magenulcus in die vorausgehende Gastritis einbezogen und dadurch auch nicht geklärt.

B ü c h n e r [12] sieht den Hauptentstehungsfaktor des Magenulcus in der Magensaftwirkung. Die Beziehung von Magensaft zu Magenwand ist gestört dadurch, daß der Magensaft "überwertig" wird und der Resistenz der Magenwand überlegen ist. Dafür bringt er Beweise:

1) Aus einer Tabelle ergibt sich eindeutig, daß bei dem Ulcus ventriculi dreimal so häufig eine Superacidität beobachtet wird, als bei gesundem Magen. Beim Ulcus duodeni gehen 75 % der Erkrankungen mit Superacidität einher, in 25 % mit Normacidität, dagegen nicht mit An- und Subacidität. In den meisten Fällen besteht bei Duodenalgeschwüren eine starke

Sekretvermehrung.
2) Bei perniziöser Anämie und totalem Sistieren der Magensekretion ist ein peptisches Geschwür niemals nachzuweisen.
3) Die akute Erosion, das akute Geschwür und in seinen akuten Phasen das chronische Geschwür zeigen an der Oberfläche typische Quellungsnekrosen. Diese seien eindeutige Spuren der Säurewirkung des Magensaftes.
4) Der Hauptsitz der akuten Erosionen und chronischen Geschwüre ist im Bereich des natürlichen Strombettes der Flüssigkeitsdrainage bei leerem Magen. Prädilektionspunkte sind weiterhin diejenigen Stellen, an denen vorübergehend Magensaft retiniert wird (Pylorus) und diejenigen Stellen, an denen der Magensaft am konzentriertesten zur Wirkung kommt.
5) Eingießen von individualeigenem Magensaft in Magen oder Dickdarm des Hundes ergaben das Bild der peptischen Schleimhauterosion in akuter und subakuter Phase.
6) Das Meckel'sche Divertikel trägt gelegentlich typische Magenkorpusschleimhaut. In der chemischen Phase der Saftsekretion des Magens kommt es auch hier zu lebhafter Sekretion. Es entwickelt sich im benachbarten Dünndarm ein akutes oder auch chronisches peptisches Geschwür.

Allgemein ausgedrückt hängt also die Genese eines Ulcus vom Wettstreit ulcusbegünstigender und ulcusabwehrender Faktoren ab (C o d e [17]). Die Widerstandskraft der Mucosa gegen die proteolytische

Wirkung des Magensaftes ist im Magen am größten und nimmt in Richtung Duodenum, Jejunum, Ileum ständig ab. Depot-Histamin-Injektionen zeigen, daß die Menge der Säurereaktion für die Ulcusbegünstigung entscheidend ist. Es wurde gezeigt, daß der reine Magensaft die Fähigkeit hat, alles lebende Gewebe zu verdauen, einschließlich der Magen- und Duodenalschleimhaut, sowie ein Bild zu verursachen, das täuschend einem ulcus pepticum ähnlich sieht (D r a g s t e d t [22]).

Neue Gesichtspunkte sind in den letzten Jahren durch den Begriff des Stress-Ulcus aufgeworfen worden (S h a y [61]). Die Magensekretion wird durch vagale, antrale, zentral-humorale Reizung angeregt. Der von der Großhirnrinde ausgelöste Sekretionsreiz führt über den vorderen Hypothalamus - Vaguskern - Vagusnerv zur Magenschleimhaut. Der zentral-humorale Weg führt, wohl ebenfalls ausgehend von der Großhirnrinde, über den hinteren Hypothalamus - Hypophysenstiel - Hypophysenvorderlappen (ACTH) - Nebennierenrinde zur Magenschleimhaut. Die Magensekretion soll wie ein Reflex auf den Stress reagieren.
S h a y bringt als Beispiel für die Ulcusgenese das Bild einer Waage: Auf der einen Waagschale liegen die agressiven Faktoren (Salzsäure- und Pepsinsekretion), beeinflußt durch kephaloneurale, kephalohumorale, antrale und enterale Reizung, auf der anderen Seite liegen die defensiven Faktoren wie Magenschleim, Mucosaresistenz, lokale Blutzirkulation, antrale und duodenale Säurehemmung.

Die chemische Reizung der Antrumschleimhaut durch Nahrungsbestandteile und die mechanische Reizung des Antrums durch Dehnung setzt das Gewebshormon Gastrin frei und steigert dadurch die Säureproduktion des Magens, wobei wiederum der Vagus mitwirkt (Lim, Ivy, McCarthy [43]).
In Bezug auf die Magensaftsekretion besteht ein Reglermechanismus. Kommt starke Säure mit der Antrumschleimhaut in Berührung, sinkt die saure Reaktion dort auf p_H 1,5 oder weniger ab, so wird die Bildung des die Säuresekretion stimulierenden Gastrins gehemmt, und möglicherweise wirkt die Säure auf der Antrumschleimhaut noch in anderer Weise sekretionshemmend (Woodward, Nyhus [76]; Sokolov [63]).

Neben der Magensaftproduktion und der Abwehrkraft der Schleimhaut sind die Verweildauer der Verdauungssäfte im Magen und die Regulation der Magenentleerung wichtige Faktoren, welche für die Ulcusgenese beachtet werden müssen (Wilhelmj, McCarthy, Hill [75]).

2) Uropepsinogen als Maß der proteolytischen Aktivität des Magensaftes oder der Zellzerstörung

Die Hypersekretion des Magensaftes läßt sich im Tierversuch ohne wesentliche Behinderung des Tieres nicht messen, da es sonst unter "Stress"-Bedingungen kommt. Es liegt daher nahe, die Ausscheidung des Uropepsinogens versuchsweise als Maß für die Aktivität der Magenpepsinbildung heranzuziehen, da ihre Untersuchung ohne Belästigung des Tieres erfolgen kann. Ähnliche Gedankengänge haben allerdings erst nach Beginn unserer eigenen Untersuchungen die Autoren Radouco-Thomas, Lataste-Dorolle, Rogg-Effron, Voluter, Meyer, Chaumontet und Larue [54] bewogen, gegen Ulcusleiden gedachte Arzneimittel unter dem Gesichtswinkel ihrer Beeinflussung der Uropepsinogenausscheidung zu untersuchen. Eventuell ist von der Hypothese, daß Uropepsinogen ein Maß für die Zahl der geschädigten Zellen angibt, eine Korrelation zum Ulcusleiden zu erwarten.

Als Uropepsinogen bezeichnet man ein im sauren Milieu proteolytisch wirkendes Ferment. Es wird mit dem Urin ausgeschieden und besitzt im ausgeschiedenen Harn dieselben Eigenschaften wie das Pepsinogen der Magenschleimhaut (Übersicht siehe bei Müller (1959) [50] und W. A. Müller, H. Müller, Schmidt (1961) [51]). Uropepsinogen geht in stark saurem Milieu bei p_H 1,5 - 2,0 in das aktive Ferment über und kann in dieser Eigenschaft

quantitativ bestimmt werden. Aus der Tatsache, daß die Uropepsinogenausscheidung nach totaler Gastrektomie verschwindet (Cummins [18]), kann angenommen werden, daß diese Fermentvorstufe aus dem Magen stammt.

Unbekannt sind die Faktoren und Vorgänge, unter welchen das Pepsinogen in die Blutbahn kommt. 99 % Pepsinogen soll ins Magenlumen und 1 % direkt, also unter Umgehung der Mucosa, ins Blut abgegeben werden (Keller, Pfister [37]; Cummins [18]). Es werden zur Zeit vor allem zwei Möglichkeiten diskutiert. W. A. Müller setzt die zwei Auffassungen gegeneinander:

1) Es besteht eine Abhängigkeit von der Zahl und dem Funktionszustand der pepsinbildenden Hauptzellen der Magendrüsen.

Es wird also ein konstanter Teil der ins Lumen der Fundusdrüsen exkretorisch erfolgenden Pepsinogensekretion inkretorisch direkt ins Blut sezerniert. Es müßte die Uropepsinogenausscheidung bei dieser Annahme der Magenpepsinsekretion ins Magenlumen parallel gehen.

2) Die Sekretion von Pepsin in die Blutbahn ist die Folge einer Zellschädigung dieser Hauptzellen und sei es auch nur im Sinne einer Zellmauserung.

Zu dieser zweiten Theorie kann die Auffassung von Hirschowitz, Streeten, London, Pollard (1957)[31] und Hirschowitz (1957) [32] angeführt werden. Im Sinne einer Regeneration geht ein Teil der Hauptzellen der Fundusdrüsen zugrunde und ihr Zellinhalt gelangt dadurch ins Blut. Es könnte also hier eine

gewisse Korrelation zwischen Uropepsinogenausscheidung und der Zahl der Hauptzellen in den Fundusdrüsen des Magens erwartet werden. Nach Hirschowitz u. a. [31] wird das Pepsinogen mit einer Clearance von 15 - 34 ml pro Minute in den Harn ausgeschieden. Voraussetzung dafür ist naturgemäß der Ausschluß eines Nierenschadens. Für die klinische Untersuchung eignet sich verständlicherweise die Bestimmung der Fermentaktivität im Sammelurin oder die Fermentkonzentration bezogen auf die Kreatininkonzentration, besser, als die Bestimmung der Fermentaktivität im Serum, da diese ja nur einen Augenblickszustand angibt oder mehrere Blutabnahmen erfordert, die wiederum beim Tierversuch belastend für das Tier wirken.

Der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Uropepsinogenausscheidung und der Magensaftaktivität und die damit verbundene Geschwürsbereitschaft oder dem Geschwürsleiden besteht, ist in den letzten Jahren von vielen Autoren nachgegangen worden. Auch diese Frage hat noch keine endgültige Klärung erfahren. Es sind sehr widersprüchliche Arbeiten an tierexperimentellen Studien und an einer großen Zahl von Ulcuskranken erschienen. Ziemlich klare und eindeutige Zusammenhänge fanden W. A. Müller (1959) [50] und Hirschowitz (1953) [29] zwischen Zwölffingerdarmgeschwüren und Uropepsinogenausscheidung. Der größere Teil der Patienten mit ulcus duodeni zeigt eine erhöhte Uropepsinogenausscheidung, auch finden sich die höchsten Ausscheidungswerte unter ihnen (Kuhlmann [40]). An

Patienten mit den verschiedensten gastrointestinalen Erkrankungen haben Mortimer, P. M. O'Sullivan und M. O'Sullivan [48] die Uropepsinogenausscheidung bestimmt. Es wird angenommen, daß die Ausscheidungshöhe einen begrenzten Wert hat zur Unterscheidung benigner und maligner Veränderungen der Magenschleimhaut. Eine vermehrte Uropepsinogenausscheidung nach subtotaler Gastrektomie spricht für ein Rezidiv des Geschwürs, eine weitere Korrelation wurde beobachtet bei Gastritiden und Patienten mit perniziöser Anämie. Bei 220 Harnanalysen fand Cesnik [14] beim Ulcus überwiegend höhere Werte, beim Carcinom niedrigere Werte als bei gesunden Menschen. Eine Beziehung zwischen dem klinischen Resultat einer Magenoperation und der Uropepsinogenausscheidung konnte Cameron [13] feststellen, und er behauptet, daß diese Methode bei exakter Auswertung eine gute Beurteilung der durchgeführten Operation zuläßt. Zwischen der Wasserstoffionenkonzentration und der Uropepsinogenausscheidung soll kein unmittelbarer Zusammenhang bestehen (Cesnik und Kronberger [15]). Der Ulcusmagen zeigt saure Reaktion und hohe Ausscheidungswerte, der Carcinommagen auch saure Reaktion, dagegen aber niedrige Werte. Varró, Faredin und Novaszel [68] sehen in der Pepsinbestimmung im Urin keinen scharfen Unterschied zum gesunden Magen, jedoch scheinen die Ulcusmägen als Gruppe etwas mehr auszuscheiden, die höchsten Werte finden auch diese Autoren unter diesen. Jude und Harris [35] behaupten, daß die Uropepsinogenuntersuchung kein Spiegelbild

der Magensekretionsaktivität darstellt.

Neue Gesichtspunkte scheinen sich aus der Bedeutung des Stressfaktors für die Pepsinbildung zu ergeben. C e s n i k [16] setzte einen Stress an Meerschweinchen mittels Immobilisation durch eine Gipsmanschette und stellte Vergleichsuntersuchungen an mit und ohne Vagotomie. Der Pepsinogengehalt der Magenschleimhaut, der Uropepsinogengehalt des Urins und das Pepsin im Magen sind nach einem Stress erhöht, unabhängig davon, ob an einem Tier vorher eine beidseitige Vagotomie vorgenommen wurde oder nicht. Der Anstieg des Schleimhautpepsinogens geht zeitlich parallel. Daraus kann man entnehmen, daß die Höhe des Pepsingehaltes der Schleimhaut für die Höhe der Uropepsinogenausscheidung maßgebend ist. Eine Erhöhung des Plasmapepsinogens in der Magenvene wurde nach einer einzigen ACTH-Injektion gefunden (V a r r ó , F a r e d i n und C s e r n a y [69]). Es wird daher auch angenommen, daß die Sekretion vom Hypophysen - NNR - System abhängig ist (K e l l e r [37]).

Angesichts dieser Forschungsergebnisse vermißt man das Anfangsglied in der Vielgestaltigkeit der Faktorenkette. Ist die Uropepsinogenausscheidung direkt gekoppelt mit der Magensaftsekretion, oder geht die Ausscheidung durch eine erhöhte Nebennierenrindenaktivität sekundär in die Höhe, ist dieser Stress bedingt durch äußere Reize oder erst durch das Ulcusleiden selbst ? Das sind Fragen, die es noch zu klären gilt.

II) E I G E N E F R A G E S T E L L U N G U N D M E T H O D I K

1) Unterscheidet sich die Uropepsinogenausscheidung von gesunden Ratten von Ratten, welche unter ulcusbegünstigten Bedingungen gehalten werden ?

2) Wie beeinflussen Medikamente, von denen eine günstige oder fördernde Beeinflussung des Ulcusleidens angenommen wird unter den Bedingungen der experimentellen Ulcusentstehung bei Ratten, die Uropepsinogenausscheidung ? Hierbei interessieren besonders homöopathische Medikamente.

3) Geht unter den Bedingungen des experimentell erzeugten Rattenulcus die Uropepsinogenausscheidung irgendwie konform der Zahl und Größe der Geschwüre ? (in Gemeinschaft mit Herrn R ö h m [59]).

M e t h o d i k

1) Als Versuchstiere verwandten wir männliche, weiße Ratten vom Stamm Wistar der Firma A. Krämer, Köln. Sie waren durchschnittlich zwei bis drei Monate alt und hatten ein Gewicht, das zwischen 190

und 240 g. Die Tiere wurden vor dem Versuch mit "Latz-Standard-Kost, Euskirchen" gefüttert und bekamen Wasser ad libitum zu trinken. Drei Tage lang vor Versuchsbeginn wurden die Ratten in einem Raum mit konstanter Temperatur (22° C) und konstanter Luftfeuchtigkeit (70 %) gehalten, nachdem sich herausgestellt hat, daß starke Temperaturschwankungen einen ungünstigen Einfluß auf die Regelmäßigkeit der Ulcusentstehung und Uropepsinogenausscheidung ausübten.

2) Versuchsanordnung zur Ulcuserzeugung

Es gibt bekanntlich verschiedene Methoden zur Erzeugung von Magengeschwüren bei Ratten:

a) durch Hunger
b) durch Medikamente (Histamin, Reserpin, Serotonin)
c) durch mehrstündige Pylorusabbindung ("S h a y - Ulcus")
d) durch Setzen eines Stress

Hungergeschwüre erzielt man dadurch, daß man den Tieren mehrere Tage lang nur 20 %ige Glucoselösung verabreicht. Diese Geschwüre entstehen nur im Vormagen (die Ratte hat einen Vormagen, der nur mit Plattenepithel ausgekleidet ist und einen Haupt- oder Drüsenmagen). Auch gestaltet sich bei dieser Versuchsanordnung die Urinsammeltechnik etwas schwierig, da der Urin meist durch die Glucoselösung verunreinigt und verdünnt wird, sodaß keine

genauen Angaben über die Uropepsinogenausscheidung gemacht werden können.

Medikamentös bedingte Ulcera wurden bei unserer Fragestellung ausgeschieden, da wir die Beeinflussung von Medikamenten selbst auf die Ulcusgenese und Uropepsinogenausscheidung prüfen wollten.

Wir haben uns für das "Stress-Ulcus" entschieden. Radouco-Thomas, Lataste-Dorolle, Rogg-Effron, Voluter, Meyer, Chaumontet und Larue [54] geben die Methode der "Immobilisation" an, bringen die Tiere in einen kleinen Drahtkäfig, dessen Boden aus einem Holzbrett besteht und vier Löcher für die Extremitäten besitzt. Diese werden durch die Löcher gesteckt und zusammengebunden. Wir haben diese Methode abgeändert, indem wir die Tiere mit einer Gipsmanschette ruhiggestellt haben. Eine ähnliche "Gipsmethode" hat Cesnik [16] nach Beginn unserer eigenen Untersuchungen an Meerschweinchen angewandt. Mit einer 8 cm breiten Gipsbinde haben wir die Ratten, die vorher mit Äther leicht annarkotisiert wurden, mit Schwanz und den vier Extremitäten eingewickelt. Der Kopf war noch etwas beweglich und die Urinaustrittsstelle wurde ausgespart. Ein Gummiband befestigte das eingegipste Tier auf einem schmalen Brett, über welches Kopf und Hinterteil hervorragten. (siehe Abbildung 1). Unter die Mündung der Harnröhre wurde ein 10 ml Meß-Zylinder mit aufgesetztem Glastrichter gestellt. So konnte sofort die produzierte Urinmenge abgelesen werden

Abbildung 1: Technik zur Ulcus-Erzeugung bei Ratten im Haupt- oder Drüsenmagen. Die Tiere wurden bis auf Kopf und Hinterteil 22 Stunden lang mit einer Gipsbinde immobilisiert.

Abbildung 2: Urinsammeltechnik. Der Urin wurde in 10 ml Meßzylindern, auf denen Glastrichter aufgesetzt worden sind, aufgefangen und war auf diese Weise frei von Verunreinigungen. Auch konnte die produzierte Menge sofort abgelesen werden.

(siehe Abbildung 2). Sämtliche Glaszylinder und Glastrichter wurden täglich bei 140° C sterilisiert, um eine Ansiedlung von Bakterien, die das Ferment zerstören könnten, zu unterbinden. Die Zeit der Eingipsung bis zur Sektion betrug 22 Stunden. Die Mortalität schwankte in den einzelnen Reihen und betrug in der Regel 15 %.

3) Uropepsinogen - Bestimmung

Zur Uropepsinogenbestimmung verwandten wir die von Hirschowitz [29] abgeänderte Hämoglobinmethode nach Anson und Mirsky [1], haben sie allerdings in Einzelheiten selbst noch etwas modifiziert.

a) Prinzip der Bestimmung

Eine 2 %ige Hämoglobinlösung von p_H 1,8 wird bei 37,0° C durch Pepsin gespalten, nichtabgebautes Hämoglobin durch Trichloressigsäure ausgefällt, das Trichloressigsäure-Filtrat mit Folin-Ciocalteu-Reagenz versetzt und die Zunahme der Extinktion gegen einen Blindwert bei 720 mμ im Spektralphotometer bestimmt.

b) Reagenzien

2 %ige Hämoglobinlösung
5 % ige HCl
0,33 n HCl
0,3 n = 5 %ige Trichloressigsäure
Folin-Ciocalteu-Reagenz 1:3 verdünnt
0,5 n NaOH

2,00 g Trockenhämoglobin vom Rind (Firma Merck, Darmstadt) werden mit 95 ml destilliertem Wasser 10 Minuten lang mit einem Motor gerührt, dann 5 ml 5 %ige HCl zugegeben, um einen p_H-Wert von 1,8 ± 0,1 zu erreichen. Das Hämoglobin wird zweckmäßigerweise nur mit Wasser verrührt, weil es in Säure schlecht in Lösung zu bringen ist. Die Lösung sollte jeden Tag frisch zubereitet werden, da sonst der Blindwert steigende Extinktionen zeigt.

c) Ausführung der Bestimmung

2 ml des in 22 Stunden aufgefangenen Rattenurins werden mit 0,5 ml 0,33 n HCl angesäuert, um das inaktive Uropepsinogen in das aktive Uropepsin umzuwandeln. In der Regel schwankte der p_H-Wert des ungesäuerten Rattenurins zwischen p_H 5 und p_H 6. Zeigte sich jedoch bei einzelnen Tieren, daß der Urin leicht in alkalische Bereiche umschlug, so wurde zu Beginn des Versuches ein Tropfen Eisessig in den Urinauffangbehälter gegeben. Durch die Ansäuerung mit 0,33 n HCl erreichten wir durchschnittlich einen p_H-Wert von 2,0 - 2,5 , der aber den Hämoglobinpuffer von p_H 1,8 kaum beeinflußte. Der Umschlag von Uropepsinogen zu Uropepsin erfolgte nach Zugabe der 0,33 n HCl sofort. (siehe Tabelle 1). Die Abweichungen in der Extinktion rühren von der Streubreite der Methode her.

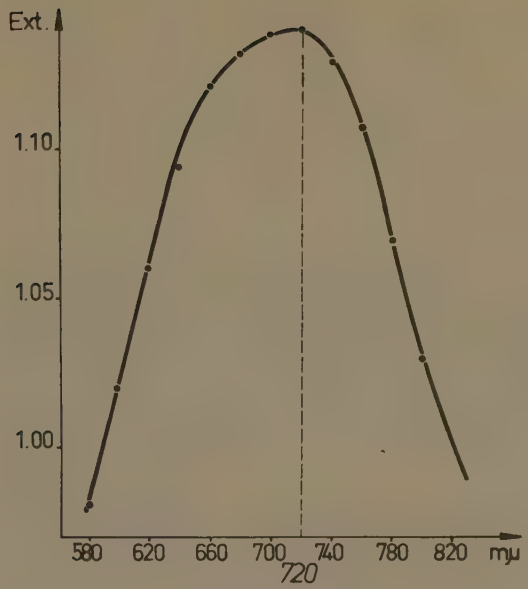
In große Zentrifugengläser werden 5 ml des auf 37° C angewärmten Hämoglobin-Puffers einpipettiert. Man nimmt für jede Urinprobe zwei Gläser. Jeweils ein Ansatz ist für den zu inkubierenden Wert gedacht, der andere für den Blindwert. Nun gibt man 1 ml des

Dauer der Säureeinwirkung t [min]	Extinktion △E
0	0,196
15	0,199
30	0,192
60	0,189
90	0,196

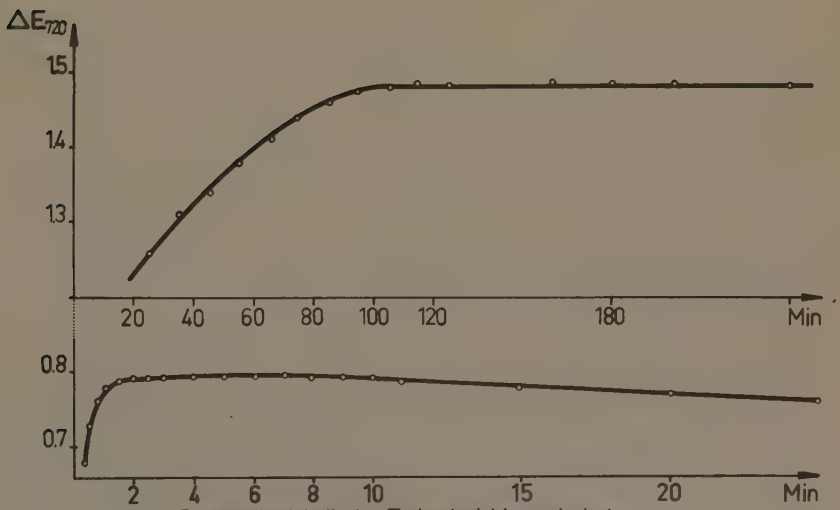
Tabelle 1:

Untersuchungen über die Umwandlungszeit von Uropepsinogen in Uropepsin unter Einwirkung von HCl.

angesäuerten Urins in die erste Hälfte der Zentrifugengläser und inkubiert diese eine Stunde lang bei 37,0° C. Genau eine Stunde nach Zugabe des Urins wird unter Umschütteln 10 ml 5 %ige Trichloressigsäure zugegeben, um die Eiweißspaltung abzustoppen und überschüssiges Hämoglobin auszufällen. Nach 15 Minuten wird durch ein 9 cm Rundfilter (Firma Schleicher und Schüll, Einbeck Nr. 595) filtriert. Beim Blindwert geht man so vor, daß man zuerst den Hämoglobinansatz mit Trichloressigsäure ausfällt und dann den angesäuerten Urin zugibt und filtriert. 2 ml dieses Filtrates werden mit 1,2 ml der 1 : 3 verdünnten Folin-Ciocalteu-Reagenz vermischt und unter Umschütteln 4 ml 0,5 n Natronlauge dazupipettiert. 10 Minuten nach Zugabe der Natronlauge liest man am Spektralphotometer (Zeiss PMQ II) die Extinktion gegen den Blindwert bei 720 mμ und 1 cm Schichtdicke ab (siehe Kurve 1). Die blaue Farbreaktion nach Folin-Ciocalteu bleibt in ihrer



Kurve 1 : Absorptionsspektrum des nach der ANSON - Methode gebildeten Farbstoffes.

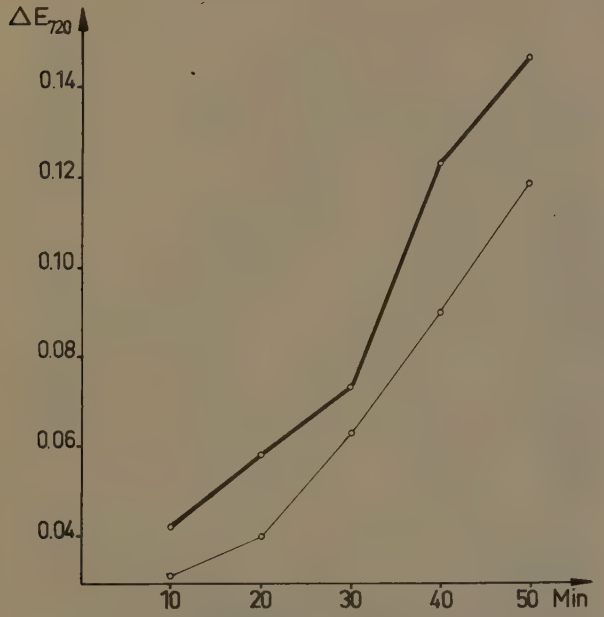


Kurve 2 : Zeitabhängigkeit der Farbentwicklung bei der oben: LOWRY - , unten : ANSON - Methode

Intensität nicht konstant, sondern nimmt nach 12 Minuten wieder ab (siehe Kurve 2). Andere Autoren (v o m B r u c k [11]) geben daher eine modifizierte Methode nach L o w r y an, die sich statt der Folin-Ciocalteu-Reaktion verwenden läßt. Diese Farbentwicklung bleibt nach etwa einer Stunde konstant und ist auch etwas empfindlicher (siehe Kurven 2 und 5) als die ursprüngliche Anson-Methode, doch ist sie wesentlich umständlicher und zeitraubender. Wenn man bei der Ansonmethode in der 8.- 12. Minute die Extinktion abliest, so werden Farbunterschiede kaum die Genauigkeit der Bestimmung beeinflussen, zum Teil macht ja auch der Blindwert dieselben Farbintensitätsschwankungen mit (Die Schwankung des Blindwertes ist natürlich nicht quantitativ gleich).

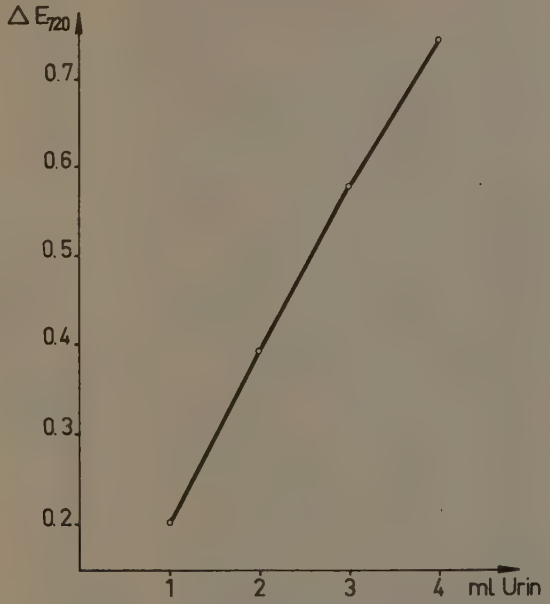
Die Zunahme der Extinktion ohne anschließende Farbreaktion kann auch direkt im Trichloressigsäurefiltrat bei 280 mμ im Ultraviolettspektrum bestimmt werden. Doch gibt hier die kleinste Verunreinigung, wie zum Beispiel Papierfusseln vom Filtrierpapier, die sich nicht abzentrifugieren lassen, eine Verfälschung des Wertes. Auch ist die Extinktion niedriger, was bei den ohnehin kleinen Bestimmungsmengen sich nicht fördernd auf die Genauigkeit der Bestimmung auswirkt.

Es empfiehlt sich nicht, einzelne Urinproben länger als einen Tag stehen zu lassen, weil selbst nach Einfrieren bei - 30° C ein kleiner Aktivitätsverlust des Fermentes eintritt (ersichtlich aus Kurve 3).

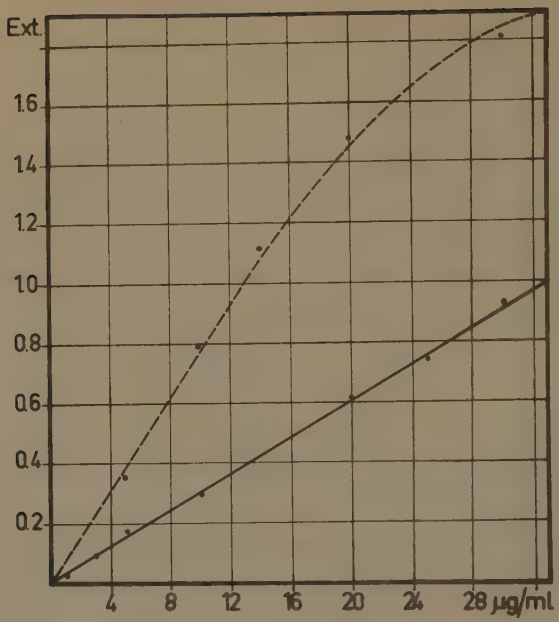


Kurve 3 : Abhängigkeit der Eiweißspaltung von der Dauer der Inkubation

Urin sofort verarbeitet
derselbe Urin 24 Stunden lang bei −30° C. eingefroren



Kurve 4 : Abhängigkeit der Eiweißspaltung von der Menge des Urins



Kurve 5 : Eichkurve von krist. Pepsin.
Abhängigkeit der Hämoglobinspaltung
von der Pepsinkonzentration
——— ANSON-Methode
----- LOWRY-Methode

d) Eichkurve

In unseren Versuchen legten wir das Hauptgewicht auf die vergleichende Uropepsinogenausscheidung in den einzelnen Versuchsreihen, weniger auf die genaue absolute Menge von Uropepsinogen. Wir definieren also die Differenz der Extinktion der Haupt- und Blindbestimmung als die Pepsinaktivität einer standardisierten Fermentlösung aus kristallisiertem Pepsin bei einer gewissen Temperatur und Zeit. Zur Gewinnung der Eichkurve stellte sich krist. Pepsin

der Firma Merck, Darmstadt als gut verwendbar heraus.

Das kristallisierte Pepsin wurde abgewogen und eine Verdünnungsreihe mit 0,1 n HCl, die sich in 10 Werten zwischen 1 und 30 µg/ml bewegte, hergestellt. Nun wird genau so verfahren wie bei der Haupt- und Blindbestimmung des Urins. Die gefundene Kurve mit der Anson-Methode stellt sich in den Bezirken zwischen 0 und 30 µg/ml Pepsin als eine Gerade dar, so daß man den Extinktionswert nur mit einem Faktor (unser Wert = 33,1) zu multiplizieren braucht, um die Aktivität von Uropepsinogen zu bekommen, die der Aktivität von x µg/ml Pepsin entspricht.

Die Standardabweichung dieser Methode betrug 5,78% (zum Beispiel Extinktion = 0.270 ± 0.0156).

4) Kreatinin - Bestimmung

Um von Unterschieden in Konzentration und Menge des Urins - hier spielen vorherige Trinkmenge, Blasenentleerung und Blutdruck eine nicht unerhebliche Rolle - unabhängig zu sein, bezogen wir die Uropepsinogenausscheidung in µg/ml auf mg/ml Kreatinin.

Zur Kreatininbestimmung gelangte die Methode nach T å r n o k y [65].

a) Reagenzien

Kreatininstandardlösung, 100 mg/100 ml. Lösen von

0,8010 g Kreatinin-Zinkchlorid ($2\ C_4H_7ON_3 + ZnCl_2$) mit 99 - 100 %iger Reinheit in 500 ml 0,1 n HCl. Diese Lösung wird bei + 4° C aufbewahrt.

1 n NaOH

Gesättigte Pikrinsäurelösung: 1 Liter destilliertes Wasser wird auf ca. 70° C in einem 2 ml Meßkolben erwärmt. Hinzugefügt werden 18 - 20 g reinste Pikrinsäure, geschüttelt, abgekühlt im Dunkeln bei Zimmertemperatur. Die abgekühlte Lösung wird dann nochmals gut durchgeschüttelt und in dunkler Flasche aufbewahrt.

Reinheitsprüfung der Pikrinsäure: 10 ml der gesättigten Pikrinsäurelösung werden mit 5 ml 1 n Natronlauge versetzt (I). Binnen 5 Minuten wird die Extinktion dieser Lösung und der gesättigten Pikrinsäurelösung (II) gegen H_2O gemessen. Ist die Extinktion von I mehr als das Doppelte von II, so reicht die Reinheit der Pikrinsäure für die Bestimmung nicht aus, und sie muß umkristallisiert werden.

b) Durchführung der Bestimmung

In einen 100 ml Meßkolben wird 1 ml Urin gegeben, 10 ml gesättigte Pikrinsäurelösung und 5 ml 1 n Natronlauge dazupipettiert, umgeschüttelt und 10 Minuten nach Zugabe der 1 n Natronlauge mit destilliertem Wasser auf 100 ml verdünnt. Mit dem Photometer wird bei 490 mμ (siehe Kurve 6) gegen einen Blindwert, bei dem statt 1 ml Urin 1 ml aqua dest. genommen wird, die Zunahme der Extinktion abgelesen.

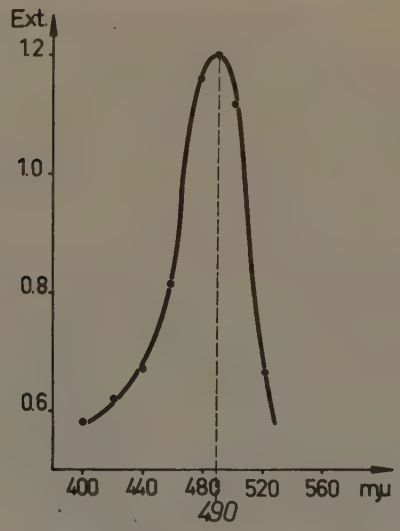
c) Berechnung

Zur Berechnung verwendet man den Kreatininstandardwert. Statt des Urins nimmt man in mehreren Ansätzen die oben beschriebene Standardlösung. Der Mittelwert der Extinktionen wird in folgende Formel eingesetzt:

$$\text{KREATININ} = \frac{T}{S} \text{ mg/ml}$$

T = Testwert
T = Standardwert (in unseren Versuchen Ext. = 1.178)

Die Standardabweichung bei dieser Methode betrug 5,02 % (zum Beispiel Extinktion = 1.34 ± 0.0673).



Kurve 6 : Absorptionsspektrum des gebildeten Farbstoffes bei der KREATININ - Methode.

5) Histologische Überprüfung

Die Sektion der Tiere, die Auszählung und Gesamtflächenbestimmung in mm^2 der Geschwüre, die histologische Auswertung erfolgte von Herrn cand. med. F. R ö h m [59]. Es sei an dieser Stelle Herrn Röhm gedankt für die freundliche Überlassung seiner Ergebnisse zur Bestimmung der Korrelation zwischen Ulcusfläche und Uropepsinogenausscheidung.

Die Begriffsbestimmung sagt, daß ein umschriebener Defekt der Schleimhaut in Magen, Duodenum und Jejunum als Ulcus bezeichnet wird, wenn der Gewebsdefekt der Tiefe nach die Schicht der Muscularis mucosae überschreitet. Darin liegt eine klare Unterscheidung gegenüber der Erosion, dem auf die Schleimhaut beschränkten Substanzverlust. Es zeigte sich bei unserer Versuchsanordnung, daß in großer Mehrzahl nur Erosionen entstehen. Jedoch besteht eine Geschwürsbereitschaft. Wenn man nämlich die Ratten länger als 22 Stunden eingegipst läßt, steigt zwar die Mortalität erheblich an, doch entstehen in dieser verlängerten "Immobilisationszeit" in großer Zahl "echte" Geschwüre, das heißt die Muscularis mucosae wird durchbrochen. Wir konnten aber die Zeit von 22 Stunden nicht überschreiten, weil sonst die erhöhte Mortalität einen zu großen Unsicherheitsfaktor mit sich brächte. Im Folgenden treffen wir keine Unterscheidung mehr zwischen Magenulcus und Erosion der Magenschleimhaut.

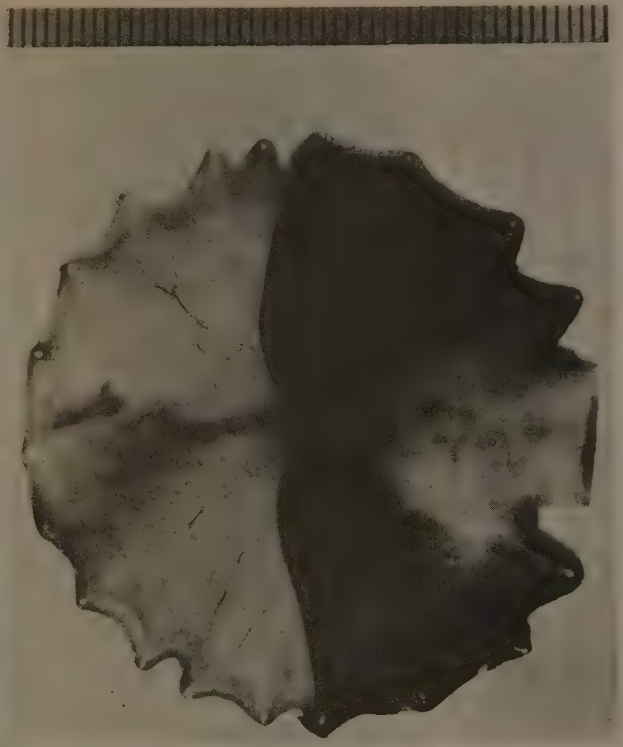


Abbildung 3 a **Abbildung 3 b**

Gesunder Rattenmagen ohne Geschwüre. Abbildung 3 a ist bei auffallendem, Abbildung 3 b bei durchfallendem und auffallendem Licht fotografiert. Man sieht, hauptsächlich in 3 b, den Haupt- oder Drüsenmagen als dunklere Schmetterlingsfigur. Der nebenstehende Maßstab beträgt im Original von Strich zu Strich 1 Millimeter.

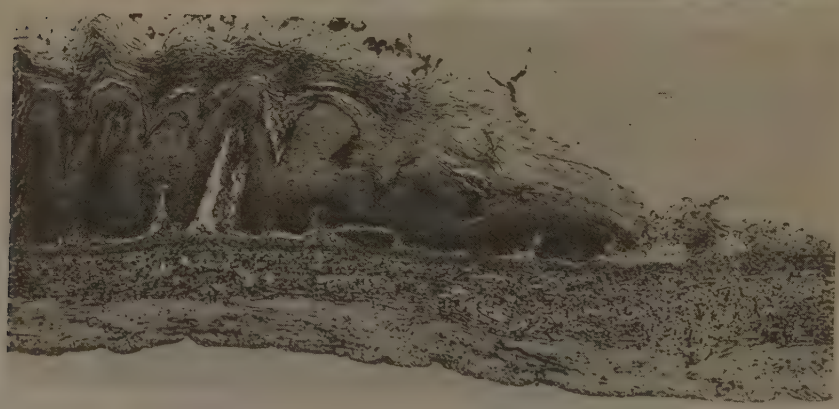


Abbildung 4 und 5: Makroskopisches und mikroskopisches Bild von sogenannten Hungergeschwüren, wie sie im Vor- oder Plattenepithelmagen der Ratte entstehen. Die Muscularis mucosae ist nicht durchbrochen.

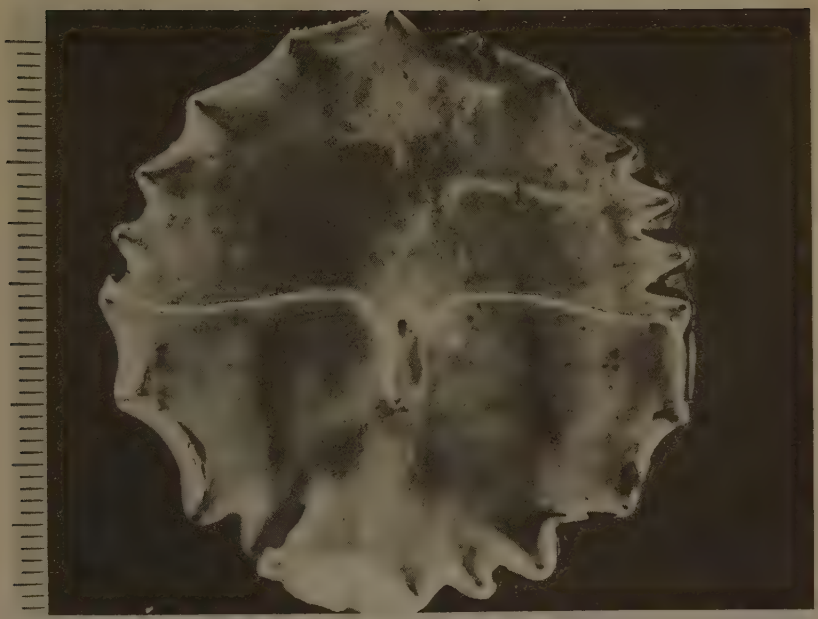


Abbildung 6 und 7: Makroskopisches und mikroskopisches Bild einer Erosion im Haupt- oder Drüsenmagen der Ratte ohne Verletzung der Muscularis mucosae. Ödematöse Schwellung der Submucosa.

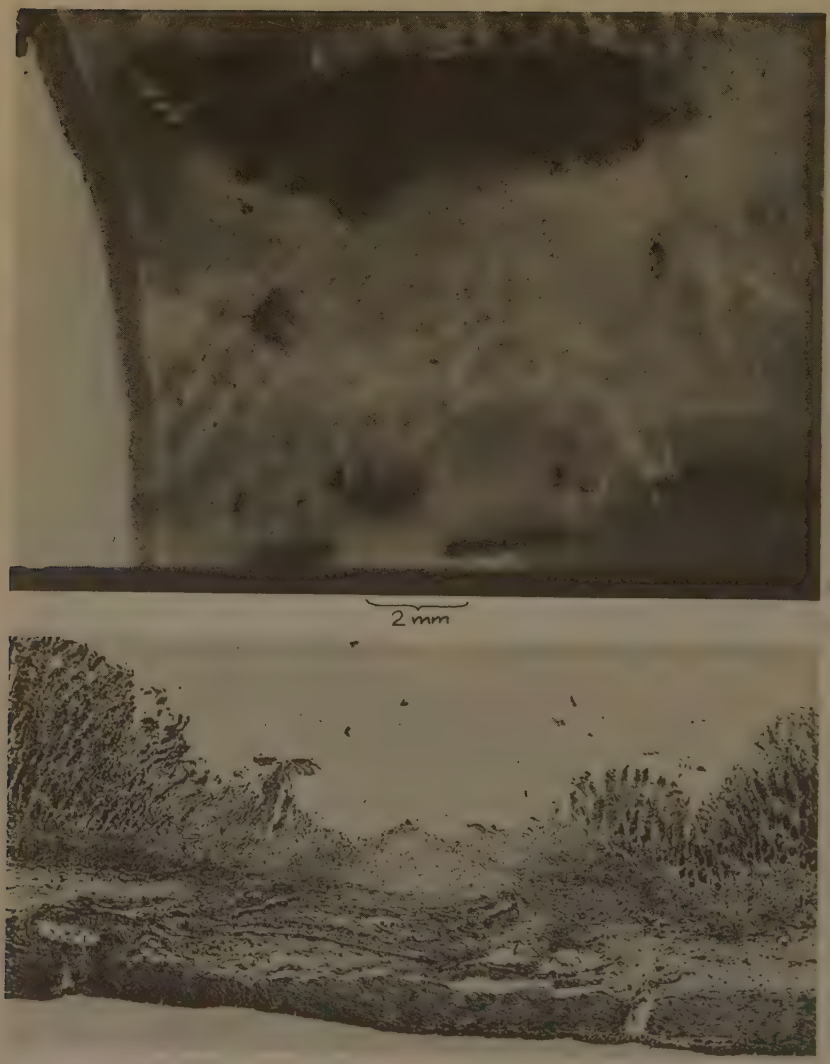


Abbildung 8 und 9: Ulceration im Drüsenmagen der Ratte nach 22 stündiger Immobilisation mit Durchbruch der Muscularis mucosae. In Abbildung 8 sieht man links den Beginn des Plattenepithelmagens.

6) Statistische Auswertung

Wir haben zur statistischen Auswertung zwei Methoden angewandt:

die S t u d e n t ' sche t-Test-Methode [55]
und den Rangtest nach W i l c o x o n [73] [74].

Die Zahlen $\bar{x}$ geben das arithmetische Mittel an, die Werte in Klammern beziehen sich auf die Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung.

a) Mittelwert

aus n Einzelwerten (Uropepsinogenausscheidung in µg pro mg Kreatinin beziehungsweise Ulcusfläche in mm^2) ergibt sich der Mittelwert $\bar{x}$

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \ldots\ldots + x_n}{n}$$

b) Streuung

Die Standardabweichung der Verteilung wird durch die Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung (Varianz) s gekennzeichnet

$$s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \ldots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

c) Vergleich zweier Mittelwerte

aa) S t u d e n t ' sche t-Test-Methode

In der Annahme, daß die Werte der Uropepsinogenausscheidung pro mg ausgeschiedenem Kreatinin sich in Versuchs- und Kontrollserie entsprechend einer Normalverteilung verhalten und die als Versuchsergebnisse gewonnenen Stichproben zufällig, das heißt auslesefrei, gewonnen wurden, haben wir die Student'sche t-Test-Methode angewandt.

Bei dieser Rechenweise wurde zugrunde gelegt, daß die Versuchsreihen Stichproben aus demselben Kollektiv mit derselben Streuung sein könnten (oder nicht sind). Als Maßzahl für die Abweichung wird t benützt, die sogenannte "Student-Verteilung".

Die Berechnung von P erfolgte dadurch, daß das erhaltene t (siehe Seite 41)unter Berücksichtigung der zugehörigen Freiheitsgrade in der Tabelle Seite 32 der DOCUMENTA GEIGY (1961) aufgesucht und abgelesen wurde, welcher Wert von $P = 2\alpha$ sich ergeben hat.

Es können nun zwei Hypothesen geprüft werden:

1. Die beiden Versuchsreihen können Stichproben aus demselben Kollektiv sein (beziehungsweise aus zwei Kollektiven mit demselben Mittelwert und derselben Streuung).
2. Die beiden Versuchsreihen können Stichproben

aus Kollektiven mit demselben Mittelwert, aber möglicherweise verschiedener Streuung sein.

1) Die einheitliche mittlere Abweichung wird aus den Abweichungen der Einzelwerte von ihren beiden Mittelwerten geschätzt:

$$S = \sqrt{\frac{S\,x_1x_1 + S\,x_2x_2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$S\,x_1x_1$ = Summe der Abweichungsquadrate

Der mittlere Fehler der Differenz der Mittelwerte ist

$$S_{Diff} = S\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_{Diff}}$$

Die Prüfung erfolgt nach der t-Verteilung mit f Freiheitsgraden

$$f = n_1 + n_2 - 2$$

Man muß nun jedoch prüfen, ob die mittlere quadratische Abweichung in beiden Meßreihen nicht signifikant verschieden ist. Dies geschieht nach der F - Verteilung (Bioch. Tschb. S. 1220 $_{55}$)

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

Dabei wird stets das kleinere Streuungsquadrat als s_2^2 in den Nenner genommen. Zeigt sich nun, daß die unterschiedlichen Schwankungen bei beiden Versuchsreihen nicht durchaus im Zufallsbereich liegen, so war die zuerst angenommene Hypothese der gleichen Standardabweichung in beiden Versuchsreihen nicht erlaubt, und es muß also die Übereinstimmung (oder Nichtübereinstimmung) der Mittelwerte, ohne die Gleichheit der mittleren quadratischen Abweichung vorauszusetzen, angeschlossen werden.

2) Es ist der mittlere Fehler der Mittelwertdifferenz:

$$s_{Diff} = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

Die Zahl f der Freiheitsgrade ergibt sich aus den Freiheitsgraden f_1 und f_2 der beiden Versuchsreihen

$$\frac{1}{f} = \frac{c^2}{f_1} + \frac{(1-c)^2}{f_2}$$

$$\text{wobei} \quad c = \frac{\frac{s_1^2}{n_1}}{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{Diff}}$$

bb) Rangtest nach W i l c o x o n

Bei dieser Berechnungsweise mussten wir keine Annahme über die Verteilung der Meßwerte, beispielsweise ob sie symmetrisch um einen Mittelwert angeordnet sind oder nicht, zugrunde legen.

Die Berechnung erfolgte so, daß die Einzelwerte der Versuchsreihe und der zugehörigen Kontrollreihe in aufsteigender Reihenfolge angeordnet wurden und jedes Einzelresultat eine Rangnummer in dieser Ordnungsreihe erhielt. Dabei erhalten gleiche Resultate derselben Versuchsreihe zwei verschiedene aufeinander folgende Rangnummern. Erscheint dasselbe Ergebnis jedoch in beiden Versuchsreihen, so erhält dieses Ergebnis den Mittelwert der darauf fallenden Rangnummern. Nunmehr wird die Summe der Ordnungszahlen T_1 der Reihe mit der geringeren Zahl der Versuche gebildet und verglichen, ob sich nach der in DOCUMENTA GEIGY 6. Auflage (1961) Seite 124 wiedergegebenen Tabelle von W a b e k e und V a n E e d e n (Handleiding voor de toets van Wilcoxon, Rapport S. 176) eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von mehr als 90 % (zweiseitiger Test) ergibt. Als statistisch signifikant ist im Folgenden bezeichnet, wenn die Versuchsreihe mit weniger als 10 % Wahrscheinlichkeit identisch mit der Kontrollreihe ist.

d) Prüfung einer Korrelation zwischen Ulcusfläche und Uropepsinogenausscheidung

Man berechnet, analog den Abweichungsquadraten, die Summe der Abweichungsprodukte

$$S_{xy} = \sum(x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})$$

x = µg Uropepsinogen/mg Kreatinin
y = mm^2 Ulcusfläche

Den Korrelationskoheffizienten r_{xy} erhält man durch die Formel

$$r_{xy} = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}}$$

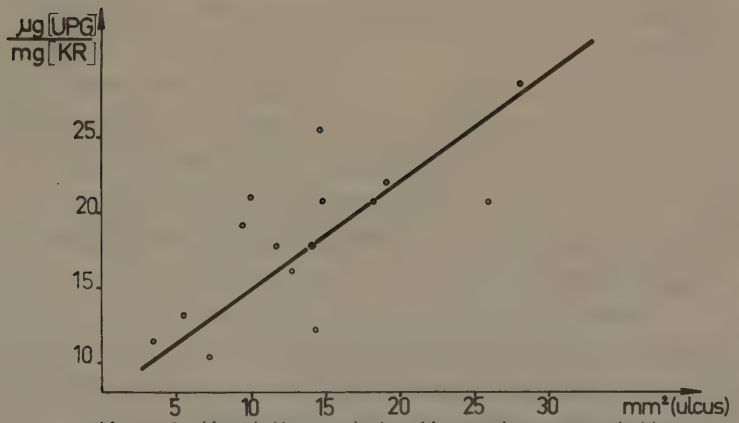
$$S_{xx} = \sum(x_i - \bar{x})^2$$
$$S_{yy} = \sum(y_i - \bar{y})^2$$

r_{xy} liegt zwischen - 1 und + 1 . Bei Fehlen eines Zusammenhanges ist r_{xy} = 0. Wenn der Korrelationskoheffizient - 1 oder + 1 beträgt, so sind die beiden Größen mathematisch total voneinander abhängig.

Man prüft nun an Hand der Tabelle Seite 61 der DOCUMENTA GEIGY, wie groß die Wahrscheinlichkeit P einer Zufallsabweichung von der Korrelation Null im zugrunde liegenden Kollektiv für n - 2 Freiheitsgrade ist.

Wenn ein Zusammenhang zwischen der Uropepsino-

genausscheidung und der Fläche der Geschwüre besteht, besagt das aber nur das Gleichlaufen beider Größen, nichts dagegen über einen Causalzusammenhang. Die Kurve 8 zeigt graphisch als Beispiel Korrelation und Regressionsgerade bei einer Medikamentenserie zwischen Ulcusfläche und Uropepsinogenausscheidung.



Kurve 8: Korrelation zwischen Uropepsinogenausscheidung und Ulcusfläche am Beispiel der DECORTIN-Serie

III) E R G E B N I S S E

1) Tiere nur mit Ätherrausch

Wie in dem Abschnitt "Versuchsanordnung zur Ulcuserzeugung" (Seite 20) schon erwähnt wurde, haben wir sämtliche Tiere vor der Ruhigstellung mit einer Gipsbinde mit Äther leicht annarkotisiert. Nun liegt es nahe, die Uropepsinogenausscheidung an Tieren, welche nicht unter ulcusbegünstigenden und ulcusbegünstigenden Bedingungen gehalten werden, zu vergleichen.

Die erste Versuchsserie wurde also an Ratten, die nur einen kurzen Ätherrausch bekamen und anschliessend nicht eingegipst wurden, durchgeführt. Die Tiere wurden 22 Stunden lang in einen Einzeldrahtkäfig gesetzt, bekamen in diesem Zeitraum weder Futter, noch etwas zum Trinken. Der Urin ist mittels einer über beide Flächen schräggestellten Glasplatte, die unter dem Käfig angebracht worden ist, an der am tiefsten liegenden Ecke aufgefangen worden. An der 5 mm dicken Glasplatte sind an zwei Kanten Rillen von einer Tiefe von 2 mm eingeschliffen worden.

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG µg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
1	10	5,6	4,453	41,19	10,27 (± 3,93)	201	0,00 (±0,00)

Tabelle 2: Tiere nur mit Ätherrausch [+])

2) Kontrolltiere in Gips ohne Medikamente

Als Vergleichsmaßstab für die unten beschriebenen Medikamentenserien haben wir die Uropepsinogenausscheidung an Tieren gemessen, die lediglich 22 Stunden (von 11 Uhr des einen Tages bis 9 Uhr zum andern Tag) eingegipst waren ohne Futter und Getränk, da sie dies grundsätzlich ablehnten. Unsere Versuche liefen ein halbes Jahr lang von September über den Winter bis Mai. Es zeigte sich, daß in der kälteren Jahreszeit die Uropepsinogenausscheidung, wie auch die Gesamtfläche der Magengeschwüre, insgesamt etwas zurückgingen, wahrscheinlich wegen der zurückgesetzten Stoffwechselfunktionen. Dadurch, daß wir die Ratten in konstanter Temperatur hielten, konnten diese Schwankungen einigermaßen

---

[+]) Abkürzungen: n = Anzahl der Tiere
Ur = Urin in ml pro 22 Stunden
KR = Kreatininausscheidung
UPG = Uropepsinogenausscheidung
$\bar{x}$ = UPG in µg pro mg Kreatinin
G = Gewicht der Ratten in g
Ul = Gesamtulcusfläche in mm^2
() = Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung

ausgeglichen werden. Nun haben wir in regelmäßigen Abständen Kontrollserien untersucht (zu Anfang, in der Mitte und am Schluß der Versuche) und haben die Medikamentenserien zeitlich auf diese Kontrollserien abgestimmt und als Vergleich herangezogen.

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
2	15	5,1	3,178	108,26	31,58 (±15,08)	215	18,74 (±17,78)
3	17	3,8	3,681	81,56	21,80 (± 8,50)	219	11,68 (±10,15)
4	23	4,7	2,422	48,63	22,49 (± 8,96)	189	11,13 (± 4,71)

Tabelle 3: Kontrollserien 2 - 4. Tiere sind mit einer Gipsbinde 22 Stunden immobilisiert worden, ohne Medikamente.

3) Beeinflussung der Uropepsinogenausscheidung durch Medikamente

Übersieht man die mannigfachen Therapieverfahren beim Geschwürsleiden, so kann man sagen, daß sie in der Hauptsache auf den eingangs erwähnten pathogenetischen Hypothesen und Mechanismen fundiert sind. W. A. M ü l l e r, H. M ü l l e r und S c h m i d t [51] teilen die Behandlungsverfahren

in mehrere Gruppen ein. Es gilt vor allem die drei bis vier Faktorengruppen, welche die Magensaftsekretion auslösen, zu dämpfen. Durch Sedativa (Phenylaethylbarbitursäure, Phenothiazine) und Loslösung von Alltagskonflikten soll der zentralnervöse Faktor beeinflusst werden. Vagolytische und anticholinergische Medikamente wirken auf die vagusbedingte Magensekretion ein. Die Magensäure selbst versucht man zu binden mit Hilfe von Adsorbentien, wie Kalziumkarbonat und Aluminiumhydroxyd. Fermentative Grundprozesse versuchte man mit Carboanhydrasehemmern, wie Acetazolamid, zu beeinflussen. (J a n o w i t z , C o l c h e r , H o l l a n d e r [34]; J a n o w i t z [33]). Hormone, vor allem weibliche Sexualhormone, sollen die Widerstandskraft des Gewebes verbessern.

Wir haben in unseren Versuchen an Ratten, welche unter Ulcusbedingungen gehalten wurden, aus jeder Gruppe einzelne Medikamente herausgenommen und an Hand der Uropepsinogenausscheidung die einzelnen Ergebnisse gegen Kontrolltiere ohne Medikamente verglichen mit denen an Kontrolltieren ohne Medikamente verglichen.

A) S e d a t i v a

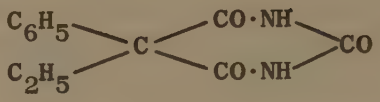
1) Phenylaethylbarbitursäure (LUMINAL) +)

Phenylaethylbarbitursäure wirkt hypnotisch, sedierend und in kleineren Dosen spasmolytisch

---

+) LUMINAL; Firma B a y e r , Leverkusen

auf die glatte Muskulatur. Es besitzt folgende Konstitution:



Applikation: Wir injizierten 12 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
3	14	5,6	3,435	41,66	13,32 (± 7,52)	236	11,75 (± 9,49)
2 Kontr +)	15	5,1	3,178	108,26	31,58 (±15,08)	215	18,74 (±17,78)

Tabelle 4: Versuchsserie mit Phenylaethylbarbitursäure

2) N-(3'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin (PROTACTYL) ++)

Protactyl ist ein am Ring chlorfreies Phenothiazinderivat (Promazin als salzsaures Salz). Es stellt sich chemisch als das N-(3'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin dar. Die Toxizität dieses Mittels wird als relativ gering bezeichnet. Die

---

+) Kontr = Kontrollserie ohne Medikament

++) PROTACTYL; C. F. A s c h e & Co. AG, Hamburg

LD_{50} liegt für die akute intravenöse Toxizität bei Hunden bei 40 mg/kg Körpergewicht, für die akute orale Toxizität bei 500 mg/kg Körpergewicht.

Der Angriffspunkt des Promazins ist nicht vornehmlich in der Hirnrinde zu suchen, sondern in den Stammganglien des Zentralnervensystems, hauptsächlich in der formatio reticularis (D i c k h a u t und P y r k o s c h [21]). Besonders psychomotorische Erregungszustände verschiedener Genese werden günstig beeinflusst (W a w r i n o w s k y [71]). Weiterhin werden überschießende vegetative Reaktionen sowohl im Bereich des Sympathicus als auch des Parasympathicus durch Promazin angegriffen (S c h m i d t - M a t t h i e s e n [60]). Für die allgemeine Beruhigung und Dämpfung psychomotorischer Erregungs- und Angstzustände und die dadurch bedingte ungestörte Nachtruhe und Schmerzfreiheit ist die Anwendung von Promazin bei Ulcus duodeni und ventriculi von Vorteil (U l b r i c h [67]).

Applikation: 8 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
6	10	4,7	3,432	50,65	15,99 (± 5,32)	242	10,69 (±16,24)
2 Kontr	15	5,1	3,178	108,26	31,58 (±15,08)	215	18,74 (±17,78)

Tabelle 5: Versuchsserie mit Promazin

3) N-(2'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin (ATOSIL) +)

Atosil ist ebenfalls ein Phenothiazinderivat mit der Zusammensetzung N-(2'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin. Die internationale Kurzbezeichnung lautet "Promethazin".

Es wirkt histamininhibitorisch, sedativ-hypnotisch, vegetativ dämpfend und es potenziert Analgetica und Hypnotica. Es greift peripher und zentral an, wobei es sympathicolytisch und parasympathicolytisch wirkt.

Applikation: 8 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
7	14	5,1	4,109	90,19	21,84 (± 7,17)	243	12,14 (± 9,81)
2 Kontr	15	5,1	3,178	108,26	31,58 (±15,08)	215	18,74 (±17,78)

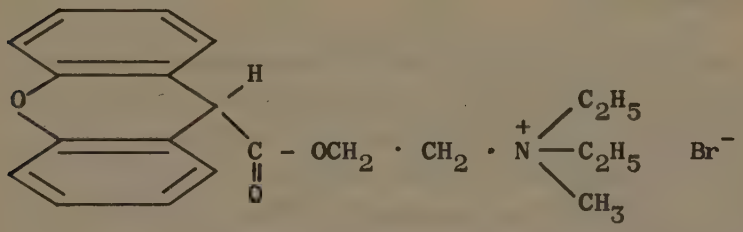
Tabelle 6: Versuchsserie mit N-(2'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin

+) ATOSIL; B a y e r , Leverkusen

B) V a g o l y t i c a (Anticholinergica) und G a n g l i o p l e g i c a

1) Methanthelinbromid (VAGANTIN) +)

Als "Banthin" wurde dieses Mittel 1950 zuerst von amerikanischen Autoren in der Ulcustherapie empfohlen. Chemisch handelt es sich um eine quartäre Ammoniumverbindung, und zwar um das Methylbromid des Xanthen-carbonsäure-diaethylamino-aethylesters.



Es wird als ein effektvolles synthetisches Parasympathicolyticum oder Anticholinergicum angegeben. Durch postganglionäre Blockade hemmt Methanthelinbromid die Reizübertragung über Azetylcholin auf die Erfolgsorgane des Parasympathicus und bewirkt auf diese Weise eine Erschlaffung des Magendarmtraktes. Dadurch wird die Fortbewegung des Speisebreies verlangsamt, die Sekretion herabgesetzt, sowie auch die die Hyperfunktion begleitende Hyperämie der Magenschleimhaut gedrosselt.

B e i n , G r o s s , S c h ü l e r und T r i-

+) VAGANTIN; Firma Dr. B r u n n e n g r ä b e r , Lübeck

p o d [5] zeigten am isolierten Organ, daß Methanthelinbromid in typischer Weise als Antagonist gegenüber Azetylcholin anzusehen ist und die Wirkung desselben sogar aufhebt. H e t é n y i [28] sieht auch eine antiadrenergische Wirkung bei Methanthelinbromid, doch nur bei sehr hoher Dosierung. O r z e c h o w s k i [52] rechnet die "Methantheline" zu den Ganglienblockern, während B r o c k und D r u c k r e y [9] ausdrücklich behaupten, es handelt sich trotz des quartären N-Atoms um ein typisches Anticholinergikum und nicht um einen Ganglienblocker.

Im Vergleich zu Atropin soll die spasmolytische, motilitäts- und sekretionshemmende Wirkung und der Einfluß auf Ulcusbeschwerden des Methanthelinbromids intensiver und nachhaltiger sein. S i e l a f f [62] setzt allerdings Wirkung und Nebenwirkungen des Methanthelinbromids dem Atropin gleich. Mehrere Autoren (P e z o l d und K r e n t z [53]; B e c k e r m a n n [3]; B r o i c h e r [10]; G r a m [25]; L a u m [41]; M a r t i n i [45]) berichten über prompte Schmerzlinderung oder sogar Schmerzfreiheit unter der Therapie, infolge der Herabsetzung der Magenmotilität und der Magensaftsekretion, doch liessen sich Nebenerscheinungen wie Trockenheit im Munde, Verstopfung, Akkommodationsstörungen und Blasenentleerungsschwierigkeiten nicht immer vermeiden, sind aber geringer als bei Atropin. M e r t e n und F e t s c h e r [47] zeigten an Patienten mit Ulcus duodeni, die zwölf Stunden gefastet hatten,

die parasympathicolytische und ganglienblockierende Wirkung. Die Ruhe- oder Leersekretion des Magens wird im Volumen und in der Gesamtausscheidung der freien Salzsäure, sowie das Pepsin und Kathepsin, signifikant gehemmt, ohne daß die Fermentkonzentration beeinflusst wird. Auch soll die durch Histamin stimulierte Magensaftsekretion durch Methanthelinbromid gehemmt werden.

Applikation: 1,0 mg peroral

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG µg/ 22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
8	7	6,2	5,945	42,47	7,99 (±4,55)	263	8,24 (±9,71)
4 Kontr	23	4,7	2,422	48,63	22,49 (±8,96)	189	11,13 (±4,71)

Tabelle 7: Versuchsserie mit Methanthelinbromid

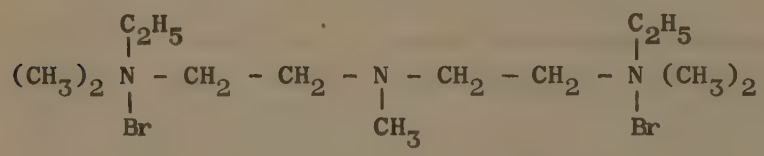
2) Azamethonium (PENDIOMID) +)

Um eine Verminderung der Säureverhältnisse im Magensaft zu erzielen, hat man auch Ganglienblocker in die Ulcustherapie eingeführt. Die Ganglienblokker erhöhen die Reizschwelle der Ganglien gegen Azetylcholin, das durch die präganglionäre Reizung

+) PENDIOMID; C i b a Aktiengesellschaft, Basel

freigesetzt wird. Durch sie wird zwar eine Senkung der Magensekretmenge hervorgerufen, doch sind sie nur in beschränktem Maße anzuwenden, da sie eine nicht unerhebliche Blutdrucksenkung und dadurch bedingte Kollapsgefahr mit sich bringen (D e m l i n g [20]).

Azamethonium wurde von M a r x e r und M i e s c h e r [46] 1951 synthetisiert. Es handelt sich um ein Derivat des Diaethylentriamins, um das N,N,N',N'-3-Pentamethyl-N,N'-diaethyl-3-aza-pentylen-(1,5)-diammonium-dibromid mit der Formel:



Die selektive Hemmung der synaptischen Reizübertragung gilt für das sympathische und parasympathische System. B e i n und M e i e r [4] zeigten an tierexperimentellen Studien die reflektorischen Effekte des Azamethonium an Kreislauf, Atmung und Darm. Trotz der absolut starken ganglienblockierenden Wirksamkeit ist Azamethonium bei intravenöser, intramuskulärer und peroraler Verabreichung wenig giftig, auch wurde eine lokale Reizwirkung bei Injektionen hochkonzentrierter Lösungen nicht festgestellt. Die wesentliche Bedeutung des Azamethonium bezüglich des Magendarmtraktes sieht D e m l i n g [20] in der Fähigkeit, in den meisten Fällen die Acidität des Magensekretes zu senken, da der Salzsäure - Pepsinfaktor mindestens

bei der Entstehung des Ulcus duodeni eine große Rolle spielt. Die schmerzhafte Hypermotilität und spastische Obstipation beim Ulcusleiden wird durch die Reduktion der Motorik gut beeinflusst. Wertvoll erscheint auch die langanhaltende Schmerzlinderung, obwohl K a i s e r , R e i c h , S a r r e [36] keine nennenswerte Verringerung oder gar ein Aufhören der Peristaltik des Magendarmtraktes durch Röntgenkontrolle feststellen konnten. Sie führen diesen schmerzlindernden Effekt auf eine Blockierung sensibler, afferenter, vagaler Fasern zurück, wie B e i n und M e i e r [4] einen Ausfall der Aktionsströme der afferenten Vagusfasern bei mechanischer Reizung der Darmschlingen experimentell feststellen konnten. B e i n und Mitarbeiter (zit. n. [19]) stellten auch Versuche an 60 g schweren Ratten an, die 24 Stunden gefastet hatten und nach einer fünfstündigen Pylorusabbindung seziert wurden. Die Auszählung der Ulcera am Magen, sowie die Bestimmung der Magensaftmenge und der Acidität, wurde angeschlossen. Nach der Pylorusabbindung wurde Azamethonium peroral oder parenteral verabreicht. Es zeigte sich, daß Azamethonium in hohen Dosen (1 - 10 mg/kg Körpergewicht intravenös) die Ulcusbildung um 50 % zu hemmen vermochte. Die Einschränkung der Magensaftsekretion oder der Acidität waren allerdings in dieser Versuchsanordnung nicht sicher nachzuweisen. Jedoch zeigten D e m l i n g und H e n n i n g [19] an Mensch und Versuchstier an Untersuchungen, die sie mit einer Antimon- oder Glaselektrode vorgenommen haben, die Reduktion der Magensaftmenge

und eine Verminderung der Acidität des Magensekretes.

Applikationsart: 4 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
9	12	5,8	3,079	41,96	15,12 (± 8,89)	225	10,31 (±10,81)
4 Kontr	23	4,7	2,422	48,63	22,49 (± 8,96)	189	11,13 (± 4,71)

Tabelle 8: Versuchsserie mit Azamethonium

C) Bindung der Magensäure und Eingriffe ins Fermentsystem

1) Aluminiumhydroxyd (ALUDROX) +)

Von einem guten Antazidum verlangt man, daß es im Magen physiologische und normale p_H-Werte schafft, daß es keine Alkalose hervorruft mit sekundärem Säureanstieg.

ALUDROX ist eine kolloidale Suspension von frisch

+) ALUDROX; C. F. A s c h e & Co. AG, Hamburg

gefälltem Aluminiumhydroxyd-Gel. J. Müller und Funke [49] haben an über 2000 Patienten mit Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi die Aluminiumhydroxyd-Gel-Therapie durchgeführt und sehen vier Hauptmerkmale in diesem Medikament:

a) Erhaltung eines physiologischen p_H-Wertes für die Fermentverdauung. Die Säure aktiviert die Vorstufe Pepsinogen zu Pepsin und ist daher nicht von Übel. Aus ALUDROX bildet sich im Magen in kürzester Zeit aus der reversiblen Adsorptionsverbindung die chemische Verbindung Aluminiumchlorid:

$$Al(OH)_3 + 3\ HCl = Al\ Cl_3 + 3\ H_2O$$

Da das Aluminiumhydroxyd amphoteren Charakter hat, reagiert das entstandene Aluminiumchlorid nicht neutral, sondern mit einem p_H-Wert von 3,8 - 4,0 schwach sauer. Das Aluminiumchlorid reagiert als Salz einer starken Säure und schwachen Base sauer. ALUDROX ist völlig ungiftig und beeinträchtigt den Säure-Basenhaushalt des Organismus nicht, da die im Magen entfernten Chlorionen im alkalisch reagierenden Darm unter Rückbildung von Aluminiumhydroxyd und Bildung von Natriumchlorid wieder aufgenommen werden.

b) Schleimwirkung. Im Gebiet des Geschwürs fehlt die normalerweise schützende Schleimschicht. Dadurch ist die Magenwand in verstärktem Maße der ätzenden Wirkung von Salzsäure und Pepsin ausgesetzt. Aluminiumhydroxyd, als flüssiges, Gel schützt oberflächlich, wie der Magenschleim, die Magen- und

Darmwand.

c) Adstringierender Effekt. Das entstandene Aluminiumion besitzt eine adstringierende Eigenschaft auf die hyperergische Reaktion der Magen- beziehungsweise Duodenalwand, wie auch das ionisierte Argentum nitricum, trägt aber die Gefahr der Argyrose nicht in sich.

d) Adsorption. Die überschüssige Säure oder der "überwertige Magensaft" Büchners und etwaige intestinale Toxine werden durch ALUDROX adsorbiert. Durch die Anlagerung der Salzsäure an die Oberfläche des Micellverbandes des Aluminiumhydrxyd-Gels bildet sich zunächst eine reversible Adsorptionsverbindung. Ein eventueller Säureüberschuß wird mit dem Verdauungstrakt abtransportiert, während der für die Fermentwirkung im Magen benötigte Säuregrad erhalten bleibt. Goldeck und Eilers [24], Germer und Bobosch [23] haben über Erfolge in der klinischen Anwendung des Medikaments an einer großen Anzahl Patienten berichtet.

Applikation: Wir haben 4 ml ALUDROX pro kg Körpergewicht, oral, auf zwei Tagesdosen verteilt, mit Hilfe eines PVC-Schlauches von 2 mm Durchmesser, den in Gips gefesselten Tieren in den Magen gegeben.

Außer der üblichen Versuchsserie wurde mit diesem Medikament noch ein Parallelversuch durchgeführt;

das heißt, die Kontrollserie (Tiere ohne Medikamente) lief zeitlich auf die Stunde genau parallel zu der Versuchsserie mit dem Medikament.

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG µg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
10	15	6,1	5,121	108,69	23,63 (±12,58)	270	17,05 (±13,98)
3 Kontr	17	3,8	3,681	81,56	21,8o (± 8,50)	219	11,68 (±10,15)

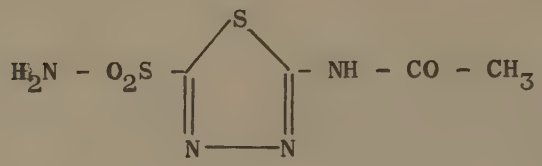
Tabelle 9 a: 1. Versuchsserie mit Aluminiumhydroxyd-Gel

Serie Nr.	n	UR ml	KR mg/22^h	UPG µg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
11	14	4,5	2,785	52,00	18,65 (± 6,91)	215	20,24 (± 8,39)
11 a Kontr	10	5,2	2,962	61,80	20,55 (± 7,18)	233	25,43 (±12,17)

Tabelle 9 b: 2. Versuchsserie mit Aluminiumhydroxyd-Gel

2) Acetazolamid (DIAMOX) [+])

Acetazolamid ist ein 2-Acetylamino-1,3,4,Thiadiazol-5-Sulfonamid mit folgender Strukturformel:



Es handelt sich um einen spezifischen Hemmstoff der Carboanhydrase. Die Carboanhydrase ist ein zinkhaltiges Ferment, das im menschlichen Organismus in den Erythrocyten, der Nierenrinde, dem Ciliarkörper, der Hirnsubstanz und in der Magenschleimhaut vorkommt. Die Carboanhydrase katalysiert die Reaktion:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

Eine ausreichend rasche Bildung von H^+ und HCO_3^- Ionen ist von der Aktivität dieses Fermentes abhängig. Folglich wird auch in der Magenschleimhaut durch Hemmung dieses Fermentes die Bildung von H^+ Ionen gemindert, und es werden weniger H^+ Ionen ins Lumen abgegeben. Dadurch wird der Magensaft, hinsichtlich der Säure und der Pepsinaktivität, in der agressiven Wirkung auf die Magenschleimhaut herabgesetzt. Sonst wird Acetazolamid in der übli-

---

[+]) DIAMOX; C y a n a m i d G.m.b.H., München

chen Therapie als quecksilberfreies Diuretikum angewandt.

Applikation: 200 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
12	12	5,6	2,176	77,10	34,79 (±12,33)	223	2,64 (±2,72)
3 Kontr	17	3,8	3,681	81,56	21,80 (± 8,50)	219	11,68 (±10,15)

Tabelle 10: Versuchsserie mit Acetazolamid

D) Verbesserung der Widerstandskraft des Gewebes

1) Stilböstroldipropionat (CYREN B) +)

Der östrogen wirksame Stoff Stilböstroldipropionat ist chemisch von den natürlichen weiblichen Sexualhormonen Oestron und Oestradiol völlig verschieden. Es ist der Propionsäureester des Diaethyldioxystilbens. Experimentelle und klinische Versuche haben gezeigt, daß Stilböstroldipropionat in seinen

+) CYREN B; Bayer, Leverkusen

hyperämisierenden Eigenschaften stärker ist als die des Follikelhormones. Infolgedessen denkt man an eine Verbesserung der Widerstandskraft der Magenwand durch bessere Durchblutung (W. A. Müller [51]). Die Behandlung mit Stilböstroldipropionat soll in vielen Fällen bereits nach kurzer Zeit die Schmerzhaftigkeit des Ulcusleidens beseitigen. Trotz anfänglich günstiger Beurteilung konnten sich die weiblichen Sexualhormone in der medikamentösen Behandlung nicht durchsetzen (Demling [20]). Nur die Rückfallrate konnte durch den Dauergebrauch von weiblichen Sexualhormonen, über längere Zeit beobachtet, deutlich und statistisch signifikant herabgesetzt werden (Truelove [66]).

Applikation: 0,2 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG µg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
13	16	5,3	5,167	40,48	8,36 (±5,45)	269	11,91 (±12,12)
4 Kontr	23	4,7	2,422	48,63	22,49 (± 8,96)	189	11,13 (± 4,71)

Tabelle 11: Versuchsserie mit Stilböstroldipropionat

E) Homöopathische Medikamente

Es ist das besondere Anliegen der Homöopathie, nicht so sehr in direkter Weise schmerzlindernd oder symptomatisch zu behandeln, sondern man möchte die Regulationsvorgänge insgesamt beeinflussen. Es scheint daher angebracht, hier an tierexperimentellen Untersuchungen, mit Hilfe der Uropepsinogenausscheidung, Vergleiche anzustellen mit der Erfolgsquote im Gegensatz zu der üblichen Form der Ulcustherapie.

1) Nux vomica

Die reifen, getrockneten und gepulverten Samen (Brechnuß oder Krähenauge) des Krähenaugenbaumes werden zu einer Tinktur mit 60 %igem Weingeist extrahiert. Der Arzneigehalt ist 1/10, und die Verdünnungen werden bis zur 4. Dezimale mit 60 %igem, von da ab mit 90 %igem Alkohol hergestellt (nach Stauffer [64]). Die Brechnuß enthält mehrere Alkaloide: Strychnin, Brucin und Vomicin, Loganin und Colubrin. Der Hauptangriffspunkt ist das Nervensystem. Nux vomica ist ein Polychrest, wirkt als Muskel- und Nervenagens, sie ist weniger wirksam bei bedeutender Salzsäureausscheidung als bei Störungen in der Motilität des Magens. Nach Ritter [56] wirkt sie hauptsächlich neurotrop, weniger auf die Schleimhäute. Die Indikation ist

weniger bei Entzündungsvorgängen gegeben, als bei funktionellen Störungen. Als Gegenindikation gilt das manifeste Ulcus ventriculi. Oft sprechen lebhafte Menschen besser an als träge (R i t t e r 57)).

Wir haben zwei Versuchsreihen mit verschiedenen Verdünnungen durchgeführt. Die Urtinktur und die Verdünnungen hat uns in dankenswerter Weise Herr Pharmazierat Dr. M e n g e im Robert Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, hergestellt.

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^{h}	UPG µg/22^{h}	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^{2}
14	11	5,8	4,505	66,58	15,41 (±10,00)	255	11,00 (±12,85)
4 Kontr	23	4,7	2,422	48,63	22,49 (± 8,96)	189	11,13 (± 4,71)

Tabelle 12 a: Versuchsserie mit Nux vomica D 3, Applikation: 2,0 ml/kg Körpergewicht mit einer Magensonde verabreicht. Parallelversuch mit Nux vomica D 3, das heißt genaue zeitliche Übereinstimmung zwischen Kontroll- und Medikamentserie, siehe Tabelle 12 c.

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
15	15	5,6	4,017	54,69	13,33 (± 6,46)	240	9,16 (±6,51)
4 Kontr	23	4,7	2,422	48,63	22,49 (± 8,96)	189	11,13 (± 4,71)

Tabelle 12 b: Versuchsserie mit Nux vomica D 6, Applikation: 2,0 ml/kg Körpergewicht mit einer Magensonde verabreicht.

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
16	14	6,0	4,260	89,64	19,07 (±12,92)	217	13,24 (±12,45)
16 a Kontr	13	6,2	3,987	73,82	20,69 (±10,90)	245	28,95 (±20,89)

Tabelle 12 c: Parallelversuchsserie mit Nux vomica D 3 (genaue Übereinstimmung in der Zeit zwischen Kontroll- und Versuchserie). Applikation: 2,0 ml/kg Körpergewicht.

2) Passiflora incarnata

Dieses Mittel wird aus der Passionsblume, die in Süd- und Zentralamerika heimisch ist und in Europa kultiviert wird, hergestellt. Die Essenz wird aus frischem Kraut bereitet, der Arzneigehalt ist 1/6. Es enthält Passiflorin, Maracuginsäure u. a.. Nach S t a u f f e r [64] soll es in der Urtinktur stark sedative und hypnotische Eigenschaften besitzen. In kleineren Dosen, die öfters verabreicht werden sollen, wirkt es beruhigend bei vegetativer Nervosität.

Die Urtinktur, die bei unserer Versuchsanordnung Verwendung fand, hat uns Herr Pharmazierat Dr. M e n g e hergestellt.

Applikation: 0,08 ml/kg Körpergewicht mittels Magenschlauch eingeführt. Urtinktur Ø.

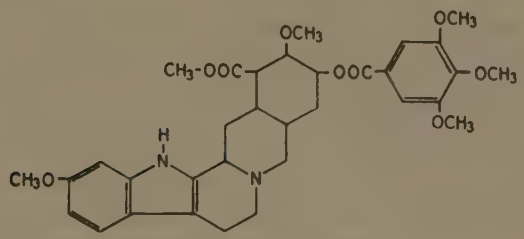
Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG µg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
17	16	4,9	3,408	102,36	30,70 (±17,53)	234	14,41 (± 8,74)
3 Kontr	17	3,8	3,681	81,56	21,80 (± 8,50)	219	11,68 (±10,15)

Tabelle 13: Versuchsserie mit Passiflora incarnata Urtinktur Ø

F) Medikamente, von denen eine ulcusfördernde Wirkung angenommen wird

1) Reserpin (SERPASIL) +)

Reserpin wird aus der Wurzel der in Indien wachsenden Pflanze Rauwolfia Serpentina Benth gewonnen.



Bein, Gross, Tripod, Meier 6) haben an tierexperimentellen Studien verschiedene Wirkungsbilder des Alkaloids Reserpin hervorgehoben, konnten allerdings nicht alle Wirkungsmechanismen erklären. Das Hauptwirkungsbild ist gekennzeichnet durch zentral-sedativ-hypnotische Wirkung mit vorübergehender Blutdrucksenkung, meist mit etwas Atemhemmung verbunden, Senkung der Körpertemperatur und in höheren Dosen durch eine Abführwirkung. Die Abführwirkung kann durch die üblichen Pharmaka wenig oder gar nicht beeinflußt werden und ist daher nicht mit dem Mechanismus bekannter

---

+) SERPASIL; Ciba Aktiengesellschaft, Basel

darmerregender Stoffe zu identifizieren. Die blutdrucksenkende Wirkung ist nicht bedingt durch eine Herabsetzung der Kreislaufleistung, sie ist vielmehr gekennzeichnet durch eine Senkung des peripheren Widerstandes. Die pharmakologische Wirkung des Reserpins entspricht einem Bild, das durch die Reizung bestimmter diencephaler Substrate erhalten wird. L e v r a t und L a m b e r t [42] behaupten, daß Reserpin beim Menschen einen ulcerogenen Einfluß ausübt. Die Medikation soll einen ulcerösen Stoß mit oder ohne Blutung auslösen können. Außerdem soll es zu gastro-intestinalen Blutungen ohne Geschwüre kommen. An anderer Stelle (R a d o u c o - T h o m a s u. a. [54]) wurden an Ratten mit hoher Dosierung von Reserpin (5,0 mg/kg Körpergewicht) nach 6 Stunden in 80 % und nach 18 Stunden in 100 % Geschwüre im Rattenmagen gefunden. Es wurden allerdings keine Unterschiede des Magenpepsins oder des Uropepsinogens festgestellt.

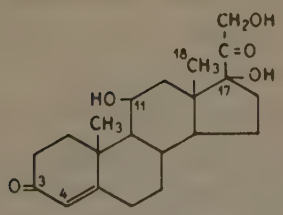
Applikation: 0,01 mg/Ratte intramuskulär

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG μg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
18	9	4,3	2,173	35,46	21,32 (± 9,78)	194	8,95 (±4,78)
4 Kontr	23	4,7	2,422	48,63	22,49 (± 8,96)	189	11,13 (± 4,71)

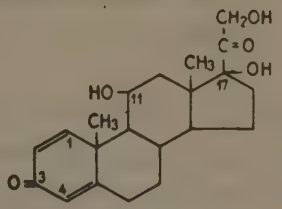
Tabelle 14: Versuchsserie mit Reserpin

2) Prednisolon (DECORTIN H) [+])

Wie aus der Literatur bekannt ist, haben die Cortisone, wie die Glukocorticosteroide Cortison, Hydrocortison, Prednison und Prednisolon zusammengefaßt auch genannt werden, großen Einfluß auf das mesenchymale Gewebe. Der Körper und das Gewebe reagieren sehr zögernd auf Fremdreize. Eine Entzündung entwickelt sich wesentlich langsamer, Cortisone haben einen ausgesprochenen antiphlogistischen Effekt. (K ü c h m e i s t e r , W e i s s b e c k e r und H e i n r i c h [39]). Prednisolon unterscheidet sich chemisch gegenüber Hydrocortison lediglich durch eine Doppelbindung an Ring A.



Hydrocortison



Prednisolon

Es handelt sich also um Δ^1-Hydrocortison. L i n d n e r [44]) berichtet zusammenfassend über die Nebenwirkungen der Prednisonbehandlung auf den Magendarmtrakt. Zu den gefürchteten Komplikationen

[+]) DECORTIN H; Firma M e r c k , Darmstadt

gehören Ulcusblutung und Perforation, die, infolge der Verschleierung der charakteristischen Zeichen, erst spät erkannt werden. Es gibt verschiedene Untersuchungen bezüglich der Ulcusgenese unter der Glukocorticoidtherapie.

Hirschwitz, Streeten, Pollard und Boldt jr. [30] glauben nicht, daß das steroidbedingte Ulcus auf die vermehrte Magensaftsekretion und Zunahme der Acidität zurückzuführen ist. Von anderer Seite wird ebenfalls vermutet, daß eine sekretagoge Wirkung auf die Magenmucosa nicht stattfindet (Wiederanders, Classen, Gobbel jr. und Doyle [72]. Ebenfalls machen Beck, Fletcher, Mc Kenna und Griff [2] auf keinen Fall eine gesteigerte Magensaftsekretion für die Ulcusentstehung bei Prednisongaben dafür verantwortlich. Mehrere Autoren (Berthaux, Colas-Belcour, Lemarchal und Vignalon [8]; Robert und Nezamis [58]; Kuhlmann [40]) weisen auf die Beziehung zwischen der Uropepsinogenausscheidung und der Nebennierenrindenaktivität hin. Robert und Mitarbeiter konnten die Cortisolwirkung auf die Magengeschwüre der Shay-Ratte experimentell nachweisen. Durch Pylorusabbindung erzeugten sie Geschwüre. Bei gleichzeitiger Entfernung der Nebennierenrinde blieben die Ulcera aus, zeigten sich jedoch wieder nach Gabe von Corticoiden. Cortison, wie auch jeder Stress, Aufregungen und körperliche Belastungen erhöhen konstant die Uro-

pepsinogenwerte. Gray, Ramsey und Reifenstein [26] konnten bei Versuchspersonen, welche ACTH oder Cortison bekommen haben, einen Anstieg der Uropepsinogenausscheidung auf annähernd 200 % beobeachten.

Applikation: 0,8 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG µg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
19	15	5,2	2,876	47,90	17,78 (± 6,01)	220	14,06 (± 6,89)
4 Kontr	23	4,7	2,422	48,63	22,49 (± 8,96)	189	11,13 (± 4,71)

Tabelle 15 a: Versuchsserie mit Prednisolon

Applikation: 2,0 mg/kg Körpergewicht intraperiton.

Serie Nr.	n	Ur ml	KR mg/22^h	UPG µg/22^h	UPG $\bar{x}$	G g	Ul mm^2
20	9	3,0	1,741	30,51	17,02 (±10,32)	201	21,77 (± 5,94)
20 a Kontr	7	2,6	1,566	28,86	18,98 (± 9,66)	194	14,03 (± 7,98)

Tabelle 15 b: 2. Versuchsserie mit Prednisolon

IV) S T A T I S T I S C H E A U S W E R T U N G

Tabelle 16:

Vergleich der Mittelwerte der Uropepsinogenausscheidung in μg Uropepsinogen pro mg Kreatinin zwischen Kontrolltieren (22 Stunden immobilisierte Ratten) und Tieren, welche Arzneimittel bekamen beziehungsweise nicht immobilisiert wurden, sondern nur eine Äthernarkose erhielten (in der Tabelle als Versuchsserie bezeichnet) mit Angabe der Übereinstimmungswahrscheinlichkeit zwischen Versuchs- und Kontrollserie. Als statistisch signifikant ist im Folgenden bezeichnet, wenn die Versuchsreihe mit weniger als 10 % Wahrscheinlichkeit ($P = 2\alpha < 0{,}10$) identisch mit der Kontrollserie ist.

$\bar{x}$ = Mittelwertangabe und Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung in μg Uropepsinogen pro mg ausgeschiedenem Kreatinin.

P_1 = Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Mittelwertes für Versuchs- und Kontrollserie zu derselben Population (zweiseitig berechnet) nach der S t u d e n t ' schen t-Test-Methode

P_2 = Wahrscheinlichkeit derselben Mittelwerte zweiseitig berechnet nach der W i l c o x o n Methode.

Kontrollserie		Versuchsserie				
Nr.	$\bar{x}$	Nr.		$\bar{x}$	$P_1 = 2\alpha$	$P_2 = 2\alpha$
4	22,49 (± 8,96)	1	ohne Gips und Medikamente nur Ätherrausch	10,27 (± 3,93)	< 0,001	< 0,01
2	31,58 (±15,08)	5	Phenylaethylbarbitursäure	13,32 (± 7,52)	< 0,02 > 0,01	< 0,02 > 0,01
		6	N-(3'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin	15,99 (± 5,32)	< 0,05 > 0,025	> 0,10

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung von Tabelle 16:

Kontrollserie		Versuchsserie				
Nr.	$\bar{x}$	Nr.		$\bar{x}$	$P_1 = 2\alpha$	$P = 2\alpha$
2	31,58 (±15,08	7	N-(2'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin	21,84 (± 7,17)	<0,20 >0,10	>0,10
3	21,80 (± 8,50)	10	Aluminiumhydroxyd-Gel	23,63 (±12,58)	<0,70 >0,60	>0,10
		12	Acetazolamid	34,79 (±12,33)	<0,005 >0,001	<0,01
		17	Passiflora incarnata ∅	30,70 (±17,53)	<0,10 >0,05	>0,10
4	22,49 (± 8,96)	8	Methanthelinbromid	7,99 (± 4,55)	<0,001	<0,01
		9	Azamethonium	15,12 (± 8,89)	<0,05 >0,025	<0,02 >0,01
		13	Stilböstroldipropionat	8,36 (± 5,45)	<0,001	<0,01
		14	Nux vomica D 3	15,41 (±10,00)	<0,05 >0,025	<0,01

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung von Tabelle 16:

Kontrollserie		Versuchsserie				
Nr.	$\bar{x}$	Nr.		$\bar{x}$	$P_1 = 2\alpha$	$P_2 = 2\alpha$
4	22,49 (± 8,96)	15	Nux vomica D 6	13,33 (± 6,46)	< 0,005 > 0,001	< 0,01
		18	Reserpin	21,32 (± 9,78)	< 0,80 > 0,70	> 0,10
		19	Prednisolon	17,78 (± 6,01)	< 0,10 > 0,05	> 0,10
11 a	20,55 (± 7,18)	11	Aluminiumhydroxyd-Gel	18,65 (± 6,91)	< 0,80 > 0,70	> 0,10
16 a	20,69 (±10,90)	16	Nux vomica D 3	19,07 (±12,92)	< 0,80 > 0,70	> 0,10
20 a	18,98 (± 9,66)	20	Prednisolon	17,02 (±10,32)	< 0,80 > 0,70	> 0,10

Tabelle 17:

Korrelation zwischen Uropepsinogenausscheidung (in μg Uropepsinogen pro mg Kreatinin) und Ulcusfläche (in mm^2) bei den einzelnen Versuchstieren unterteilt angeführt für die einzelnen Versuchsserien mit Angabe der Wahrscheinlichkeit einer Zusammenhangslosigkeit beider Größen.

r ist der Korrelationskoheffizient und liegt zwischen - 1 und + 1 ; das bedeutet, die beiden Größen laufen proportional oder umgekehrt proportional miteinander.

P = 2α ; Wahrscheinlichkeit (zweiseitig berechnet) einer Zusammenhangslosigkeit zwischen Ulcusfläche und Uropepsinogenausscheidung (pro mg Kreatinin).

n = Zahl der Versuchstiere.

Versuchsserien Nr.		n	UPG $\frac{\mu g(UPG)}{mg(KR)}$	Ulcera mm^2	r	P = 2α
	Gesamtmaterial	327	18,51	12,43	+ 0,257	<0,001
4	ohne Medikamente (Kontrollserien)	53	17,56	8,53	+ 0,495	<0,001
		23	22,49	11,13	+ 0,331	>0,1
5	Phenylaethylbarbitursäure	14	13,32	11,75	+ 0,259	>0,1
6	N-(3'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin	10	15,99	10,69	- 0,479	>0,1
7	N-(2'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin	14	21,84	12,14	- 0,008	>0,1

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung von Tabelle 17:

Nr.	Versuchsserien	n	UPG $\frac{\mu g(UPG)}{mg(KR)}$	Ulcera mm^2	r	P = 2α
8	Methanthelinbromid	7	7,99	8,24	+ 0,918	<0,01 >0,001
9	Azamethonium	12	15,12	10,31	+ 0,141	>0,1
10	Aluminiumhydroxyd-Gel (1.Vers.)	15	23,63	17,05	+ 0,114	>0,1
11	Aluminiumhydroxyd-Gel (2.Vers.)	14	18,65	20,24	+ 0,430	>0,1
11 a	Kontrollserie zu 11	10	20,55	25,43	+ 0,763	<0,01 >0,001
12	Acetazolamid	12	34,79	2,64	- 0,209	>0,1
13	Stilböstroldipropionat	16	8,36	11,91	+ 0,395	>0,1
14	Nux vomica D 3 (1.Versuch)	11	15,41	11,00	+ 0,102	>0,1
15	Nux vomica D 6	15	13,33	9,16	+ 0,274	>0,1
16	Nux vomica D 3 (2.Versuch)	14	19,07	13,24	- 0,230	>0,1
16 a	Kontrollserie zu 16	13	20,69	28,95	+ 0,666	<0,05 >0,01
17	Passiflora incarnata	16	30,70	14,41	+ 0,065	>0,1
18	Reserpin	9	21,32	8,95	+ 0,337	>0,1

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung von Tabelle 17:

Nr.	Versuchsserien	n	UPG $\frac{\mu g(UPG)}{mg(KR)}$	Ulcera mm^2	r	P = 2α
19	Prednisolon (1. Versuch)	15	17,78	14,06	+ 0,772	<0,001
20	Prednisolon (2. Versuch)	9	17,02	21,77	- 0,198	>0,1
20 a	Kontrollserie zu 20	7	18,98	14,03	- 0,557	>0,1

V) D I S K U S S I O N

Die Problematik in der Therapie der Ulcus-Krankheit beruht darin, daß wir bisher keine allgemein anerkannten Medikamente besitzen, welche die Ulcus-Abheilung beschleunigen und welche vor allem das recidivierende Auftreten neuer Geschwüre zu verhindern in der Lage sind. Gerade aus der allgemein bekannten Tatsache, daß Ulcus-Kranke immer wieder zur erneuten Ulcusbildung nach Abheilung der alten Geschwüre neigen, kann man schließen, daß das manifeste Geschwür selbst nur den Höhepunkt der Ulcus-Krankheit darstellt, daß jedoch die genetischen oder umweltbedingten Faktoren, welche die Ulcus-Entstehung begünstigen, großenteils auch in den Zwischenzeiten zwischen den einzeln nachweisbaren Ulcera vorhanden sind. Es ist noch unklar, worin der Mechanismus der Veranlagung zur Ulcus-Bildung im Magen-Zwölffingerdarm-Bereich besteht. Sicher ist es im Prinzip der Ausdruck einer Regulationsstörung zwischen der benötigten und der produzierten Verdauungssekretmenge, sowie der Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut. Welche dieser Größen und an welchen Punkten bei der Regulation der Verdauungssekretion die Störung eingreift, ist noch unklar. Manches spricht dafür, daß die antra-

le Selbststeuerung der Salzsäureproduktion gestört ist, manche klinische Beobachtung spricht auch für die vermehrte Anregung der Verdauungssekretion auf zentralnervösem Wege.

In dieser Unkenntnis des genaueren Auslösemechanismus für die Ulcus-Entstehung liegt die Hauptschwierigkeit bei der Durchführung von Tierversuchen, als Modelle für die Erprobung ulcusverhütender oder ulcusabheilender Medikamente. Wenn wir im vorliegenden Falle die Magengeschwüre bei Ratten mit Hilfe der Immobilisationsmethode erzeugt haben, so liegt in dieser Methode vermutlich eine zentralnervöse Genese, man kann sagen, wohl auch eine Stress-Situation (wie der prompte Abfall der Eosinophilen nach der Eingipsung der Tiere zeigt) zugrunde. Eine stauungsbedingte Ulcus-Entstehung konnte jedenfalls histologisch ausgeschlossen werden. Für diese Auffassung sprach auch, daß lebhafte und sehr bissige Tiere weitaus mehr Geschwüre bekommen haben als gleichgültige und träge. Es ist nicht wahrscheinlich, daß beim Menschen stets eine gleichartige zentral-nervöse Genese der Ulcus-Entstehung zugrunde liegt, in vielen Fällen wird man die Beteiligung zentral-nervöser Regulationen jedoch annehmen dürfen.

Als ein quantitatives Maß für die Erhöhung der Ulcus-Bereitschaft durch die Immobilisationsmethode und für die Beeinflussung dieser Bereitschaft durch Medikamente haben wir in unserem Versuch die Uropepsinogenausscheidung benützt. Der Zusammen-

hang zwischen Magensekretion und Uropepsinogenausscheidung im Urin ist nicht in allen Einzelheiten geklärt. Nach K e l l e r , P f i s t e r [37] und C u m m i n s [18] muß man annehmen, daß ein gewisser Prozentsatz der Magensekretion nicht in das Lumen des Magens erfolgt, sondern in die Blutbahn übertritt. Bei dieser Auffassung wäre also die Uropepsinogenausscheidung (eine konstante Nierenfunktion vorausgesetzt) ein Maß für die gesamte Magensekretion. Die Annahme von H i r s c h o w i t z und Mitarbeiter [31] [32] besagt jedoch, daß nur die anatomisch oder funktionell gestörten Hauptzellen der Fundusdrüse vielleicht im Zustand der Nekrobiose oder der biologischen Mauserung ihren Zellinhalt in die Blutbahn abgeben. Wenn dies zutrifft, müßte man annehmen, daß die Uropepsinogenausscheidung ein Maß für den Zelluntergang in der Magenwand ist. In beiden Fällen dürfte man annehmen, daß die erhöhte Uropepsinogenausscheidung im ganzen gesehen eine erhöhte Gefahr der Ulcus-Entstehung widerspiegelt. Daß dies tatsächlich der Fall ist, zeigen die im statistischen Mittel gesicherten erhöhten Uropepsinogenausscheidungswerte bei Ulcus-Kranken, insbesondere bei Ulcus-duodeni-Trägern. In ganz entsprechender Weise hat sich bei unseren Versuchen eine statistisch gesicherte Korrelation zwischen Uropepsinogenausscheidung und Größe der entstandenen Ulcus-Fläche ergeben. Beim Gesamtmaterial von 327 Tieren ist dieser Zusammenhang mit 99 %iger Wahrscheinlichkeit gesichert. Damit darf man die Arbeitshypothese wagen, daß die Uropepsinogenausscheidung,

wenn auch nicht im Einzelfall, so im statistischen Mittel, eine sinnvolle pharmakologische Prüfung von Medikamenten im Hinblick auf deren Beeinflussung der Ulcus-Entstehung gestattet.

Durch strenge Überprüfungen und Fehlerberechnungen haben wir versucht, die Größe der experimentellen Fehlerquellen abzuschätzen. Die Uropepsinogen-Nachweismethode ergab eine Standardabweichung von etwa 5,8 %. Um von der Urinausscheidungsmenge unabhängig zu sein, haben wir die Uropepsinogenausscheidung auf 1 mg im Harn ausgeschiedenen Kreatinin umgerechnet. Die Kreatinin-Nachweismethode zeigte eine Standardabweichung von 5 %. Bei der histologischen Überprüfung der Rattenmägen standen die von Herrn R ö h m [59] durchgeführten Ergebnisse uns zur Verfügung. Da die Gesamtflächenbestimmung der Ulcera stets von nur einer Person durchgeführt wurde, darf man für die vergleichenden Serien die Messungen als zuverlässig, weil im Zweifelsfall mit stets derselben Fehlerquelle behaftet, ansehen.

Eine signifikante Senkung der Uropepsinogenausscheidung konnten wir bei folgenden Medikamentenserien gegenüber den Kontrollserien erzeugen: Phenyaethylbarbitursäure, N-(3'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin, Methanthelinbromid, Azamethonium. Wie man sieht, handelt es sich um lauter Medikamente, welche im Zentralnervensystem beziehungsweise an den Ganglien angreifen. Es kann natürlich sein, daß dieses Ergebnis gerade deshalb

erzielt wurde, weil die Ulcus-Entstehung in unserer Versuchsanordnung wahrscheinlich ebenfalls über zentral-nervöse Mechanismen ablief. Sollten beim Menschen andere, beispielsweise humorale Mechanismen, oder eine örtliche Widerstandsschwäche des Gewebes als auslösende Faktoren stärker ins Gewicht fallen, so würde vermutlich die Übertragung unserer tierexperimentellen Situation auf die Klinik eine Änderung dieses Ergebnisses mit sich bringen. Daß Aluminiumhydroxyd-Gel in zwei Versuchsserien die Uropepsinogenausscheidung nicht signifikant senken konnte, ist nicht verwunderlich, da ja mit diesem Medikament die Magensäure erst nach dem Verlassen der Zellen gebunden wird und eine Beeinflussung der eigentlichen Zellsekretion sowohl ins Magenlumen als auch in die Blutbahn dadurch nicht mehr zu erwarten ist. Vielleicht kann man daraus schließen, daß nicht die von dem sezernierten Magensaft zerstörten Zellen der Magenschleimhaut die Quelle des im Urin ausgeschiedenen Uropepsinogens sind, da das puffernde Aluminiumhydroxyd keinerlei Schutzwirkung erzielt.

Interessant ist, daß der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid die Uropepsinogenausscheidung erhöht, die Gesamtfläche der Geschwüre jedoch senkt. Dieser Befund ist vorläufig nicht exakt zu deuten. Man wird ihn wohl im Zusammenhang mit der Tatsache, daß Acetazolamid die Säurebildung des Magens hemmt und gleichzeitig die elektrische Potentialdifferenz zwischen den beiden Oberflächen der Magenschleimhaut vermindert, sehen müssen (E. H e i n z

in Klin. Physiol. 1, 198 (1960). Da die elektromotorische Potentialdifferenz wohl ein intaktes Transportsystem innerhalb des Gewebes anzeigt, darf man annehmen, daß mit der Acetazolamid-Einwirkung dieses Systems gestört ist, und vielleicht kommt es dadurch zur vermehrten Pepsinogenausscheidung in die Blutbahn, sozusagen in die falsche Transportrichtung. Es ist jedoch zuzugeben, daß verschiedene Deutungen dieses Versuches möglich sind.

Stilböstroldipropionat soll die Widerstandskraft des Gewebes erhöhen. Die von uns gefundene signifikante Senkung der Uropepsinogenausscheidung ist mit dieser Auffassung allein nicht genügend zu erklären. Vielleicht spielt hier die rückkoppelnde Hemmwirkung des peripheren Geschlechtshormones auf die Hypophyse eine Rolle.

Reserpin und Prednisolon stehen unter dem Verdacht, die Ulcus-Genese positiv zu beeinflussen. Wir konnten keine Vermehrung der Uropepsinogenausscheidung feststellen, und die gefundene Senkung war statistisch nicht signifikant. Während ACTH nach G r a y , R a m s e y und R e i f e n s t e i n [26] die Uropepsinogenausscheidung erhöht, hat Prednisolon dies in unserem Versuche nicht getan.

Unser besonderes Interesse erregte die Tatsache, daß zwei geprüfte homöopathische Medikamente (nämlich Nux vomica und Passiflora incarnata), Nux vomica eine als über zufällig deutlich nachgewie-

sene Senkung, Passiflora incarnata eine statistisch gesicherte Hebung der Uropepsinogenausscheidung hervorriefen. Welche Rolle hierbei der Strychnin-Gehalt der Nux-vomica oder der sedierende Effekt von Passiflora spielt, ist angesichts der bisher im Ganzen wenig geklärten Wirkungsweise homöopathischer Medikamente nicht zu entscheiden. Hier kommt es wohl zunächst einmal darauf an, gesicherte Grundlagen für weitere Deutungsmöglichkeiten zu schaffen.

Wie oben erwähnt war im Gesamtmaterial die Korrelation zwischen Uropepsinogenausscheidung und Größe der entstandenen Ulcera zu sichern. Dies gelang nicht in jeder einzelnen Medikamentenserie, was manchmal mit der für diese Berechnungsweise zu kleinen Zahl der Versuche zusammenhängen dürfte. In Einzelfällen ist es auch durchaus möglich, daß, wie wir das etwa für den Carboanhydrase-Hemmstoff Acetazolamid annehmen, eine gegenläufige Beeinflussung von Ulcus-Entstehung und Uropepsinogenausscheidung stattfinden könnte.

VI) ZUSAMMENFASSUNG

Da die Entstehung der Magengeschwürskrankheit noch nicht vollständig erkannt ist, werden zu Beginn dieser Arbeit die verschiedenen Ansichten und Hypothesen über die Ätiologie, die im letzten Jahrhundert geäußert wurden, gegenübergestellt. Im zweiten Teil der Einleitung wird über die verschiedenen Untersuchungen und Ergebnisse, die Uropepsinogen in seiner Eigenschaft und als Maß der proteolytischen Aktivität des Magensaftes oder der Zellzerstörung ergeben haben, berichtet.

Die Aufgabestellung ergab Untersuchungen darüber, ob ein Zusammenhang zwischen Uropepsinogenausscheidung und Magengeschwüren besteht, und wie gebräuchliche Medikamente der pharmazeutischen Industrie in der Inneren Medizin (auch homöopathische Arzneimittel) die Uropepsinogenausscheidung beeinflussen.

An ungefähr 400 weißen Wistar-Ratten wurden Magengeschwüre mit der Immobilisationsmethode erzeugt (das heißt, die Tiere wurden 22 Stunden lang mit einer Gipsbinde gefesselt). In diesem Zeitraum ist von jeder Ratte einzeln der Urin gesammelt worden . Nach anschließender Sektion konnte dann die Gesamtgeschwürsfläche des Magens festgestellt

werden. Die Höhe der Uropepsinogenausscheidung wurde mit der Hämoglobin-Methode nach A n s o n und M i r s k y bestimmt, in μg Uropepsinogen angegeben und auf 1 mg Kreatinin, das mit der Methode nach T á r n o k y gemessen wurde, bezogen.

Zur statistischen Auswertung gelangten zwei Methoden. Zunächst der t-Test nach S t u d e n t und dann der Rangtest nach W i l c o x o n . Als statistisch signifikant wurde bezeichnet, wenn die Versuchsserie mit weniger als 10 % Wahrscheinlichkeit identisch mit der Kontrollreihe ist ($P = 2\alpha = < 0{,}10$). Oder, eine Korrelation zwischen Uropepsinogenausscheidung und Gesamtgeschwürsfläche besteht, wenn die Wahrscheinlichkeit (zweiseitig berechnet) einer Zusammenhangslosigkeit beider Größen weniger als 10 % ($P = 2\alpha = < 0{,}10$) beträgt.

Ergebnisse: Ein Unterschied der Uropepsinogenausscheidung an gesunden Ratten und an solchen, die unter ulcusbegünstigten Bedingen gehalten werden, konnte experimentell und statistisch mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99 % gesichert werden. Für die Gegenbehauptung, nämlich daß Versuchs- und Kontrolltiere zur gleichen Population gehören würden, errechnete sich demgemäß nur eine Wahrscheinlichkeit von $P = 2\alpha = < 0{,}001$ bei der S t u d e n t 'schen t-Test-Methode und von $P = 2\alpha = < 0{,}01$ bei der W i l c o x o n - Methode. Ein Unterschied der Uropepsinogenausscheidung besteht ebenfalls zwischen Tieren, die 22 Stunden lang immobilisiert waren und Tieren, die immobilisiert

folgende Medikamente erhalten haben: Phenylaethylbarbitursäure, N-(3'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin, Acetazolamid, Methanthelinbromid, Azamethonium, Stilböstroldipropionat, Passiflora incarnata, Nux vomica D 3 (eine zweite Serie von Nux vomica D 3 konnte nicht als statistisch signifikant bezeichnet werden) Nux vomica D 6 und Prednisolon (bei diesem Medikament ist die zweite angesetzte Versuchsserie ebenfalls nicht signifikant verschieden von der Kontrollserie). Die Uropepsinogenausscheidung ist bei allen Medikamentenserien gegenüber der Kontrollserie erniedrigt, außer bei Acetazolamid, Passiflora und Aluminiumhydroxyd-Gel (Aluminiumhydroxyd ist nicht statistisch gesichert).

Keine statistische Sicherung konnte bei folgenden Medikamenten erhalten werden: N-(2'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin, Aluminiumhydroxyd-Gel zwei Mal und Reserpin. Die beiden statistischen Methoden ergaben dasselbe Resultat, außer bei Azamethonium und N-(3'-Dimethylaminopropyl)-Phenothiazin. Diese Versuchsserien konnten zwar mit der t-Test-Methode nach S t u d e n t als statistisch signifikant bezeichnet werden, jedoch nicht mit dem Rangtest nach W i l c o x o n.

Eine gesicherte Korrelation zwischen Uropepsinogenausscheidung und Gesamtgeschwürsfläche der einzelnen Tiere in den verschiedenen Versuchsreihen konnte in Folgendem verzeichnet werden: Im Gesamtmaterial von 327 Ratten, bei 53 Tieren, die alle

keine Medikamente erhalten haben, bei einer Kontrollserie (Tiere ebenfalls ohne Medikamente) mit 13 Tieren, bei einer Kontrollserie von 10 Tieren, bei den Medikamentenserien mit Methanthelinbromid und Prednisolon.

Die Bedeutung der einzelnen Versuchsergebnisse und die möglichen Fehlerquellen bei der Durchführung der Versuche wurden diskutiert.

VII) LITERATURVERZEICHNIS

1) Anson, M. L., and Mirsky, A. E.
zit. n. Hirschowitz, B. I.
Urinary Excretion of Pepsinogen in gastroduodenal Ulceration
Lancet, London 1953/I, 66

2) Beck, J. T., H.W. Fletcher, R. D. McKenna, and H. Griff
Effect of small and massive doses of Prednisone on gastric secretory activity
Gastroenterology, Baltimore 38, 740, 1960

3) Beckermann, F.
Zur Therapie des Ulcus und der Gastritis mit Ganglienblockern.
Kongreßbericht 1953

4) Bein, H. J., R. Meier
Pharmakologische Untersuchungen über PENDIOMID, eine neuartige Substanz mit ganglienblockierender Wirkung.
Schweiz. med. Wschr. 81, 446, 1951

5) Bein, H. J., F. Gross, J. Tripod, Schüler
Pharmakologische Differenzen von parasympathicolytischen und ganglienblockierend wirkende Substanzen als Grundlage ihrer therapeutischen Anwendungsmöglichkeit
Schweiz. med. Wschr. 44, 1143, 1952

6) Bein, H. J., F. Gross, J. Tripod, R. Meier
Experimentelle Untersuchungen über SERPASIL (Reserpin), ein neues, sehr wirksames Rauwolfiaalkaloid mit neuartiger zentraler Wirkung.
Schweiz. med. Wschr. 83, 1007, 1953

7) v. Bergmann, G
Das spasmogene Ulcus pepticum
Münch. med Wschr 4, 169, 1913

8) B e r t h a u x, P., J. F. C o l a s - B e l c o u r, A. L e m a r c h a l, et J. V i g n a l o n
L'uropepsine au cours du traitement par les stéroides
Thérapie 13, 258, 1958

9) B r o c k, N., H. D r u c k r e y
Zur pharmakologischen Charakterisierung vegetativer Pharmaka am Gewebsstoffwechsel der Speicheldrüse. I. Spasmolytica und Ganglienblocker
Naunyn-Schmiedebergs Arch. für experim. Path u. Pharmakol. 223, 314, 1954

10) B r o i c h e r, H.
Untersuchungen über die Wirkung einiger quartärer Ammoniumverbindungen mit vorwiegend anticholinergischer und ganglienblockierender Eigenschaften auf Erkrankungen des Magen- und Zwölffingerdarmbereichs.
Klin. Wschr. 37/38, 890, 1953

11) vom B r u c k, C. G.
Über die Bestimmung einiger Verdauungsfermente
Materia med. Nordmark 25, 18, 1957

12) B ü c h n e r, F.
Spezielle Pathologie
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 218, 1960

13) C a m e r o n, J. M.
Uropepsinogen Level in post gastrectomy Cases
Brit. med. J. I, 1182, 1960

14) C e s n i k, H.
Die Uropepsinogenbestimmung als Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen Magen- Zwölffingerdarmgeschwür und Neoplasma des Magens
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 293, 1, 1959

15) C e s n i k, H., L. K r o n b e r g e r
Die aktuelle Azidität im Vergleich zur Uropepsinogenausscheidung am Ulcus- und Carcinommagen sowie nach Magenresektion
Zbl. Chir. 84, 1982, 1959

16) C e s n i k, H.
Pepsin, Pepsinogen und Uropepsinogen, eine tierexperimentelle Studie
Wien. med. Wschr. 109, 939, 1959

17) C o d e, C. F.
The peptic ulcer problem. A physiologic appraisal
Amer. J. dig. Dis., N.S., 5, 288, 1960

18) Cummins, A. J.
Uropepsin excretion in the differential diagnosis of gastrointestinal bleeding
Ann. intern. Med. 52, 1213, 1960

19) Demling, L., N. Henning
Die Behandlung von Magendarmerkrankungen mit ganglienblockierenden Substanzen
Therap. Gegenw. 4, 1953

20) Demling, L.
Die medikamentöse Behandlung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs
Internist 5, 175, 1960

21) Dickhaut, H. H., W. Pyrkosch
Zur Behandlung psychischer Erkrankungen
Nervenarzt, Berlin 8, 367, 1958

22) Dragstedt, L. R.
Cause of peptic ulcer
J. Amer. med. Ass. 169, 203, 1959

23) Germer, D., K. Bobosch
Die Aciditätsbekämpfung im Rahmen der konservativen Behandlung des Ulcus pepticum
Therap. Gegenw. 7, 258, 1953

24) Goldeck, H., H. Eilers
Aciditäts- und gastroskopische Prüfung des Aluminiumhydroxyd-Gel
Therap. Gegenw. 12, 1951

25) Gram, J.
Klinische Erfahrungen in der Ulcusbehandlung mit MTB 51
Ärztl. Wschr. 6, 139, 1954

26) Gray, S. J., C. G. Ramsey, and R. W. Reifenstein
Clinical use of the urinary Uropepsin determination in Medicine and Surgery
New. Eng. Med. 251, 835, 1954

27) Günsburg
Zur Kritik des Magengeschwüres, insbesondere des perforierenden
Arch. physiol. Heilk. 11, 516, 1852
zit. n. Katsch, G., H. Pickert
Die Krankheiten des Magens
Handbuch der inneren Medizin III/1, 559, 1952

28) H e t é n y i, G.
Aktuelle Fragen der Geschwürskrankheit
Akademie- Verlag Berlin und Budapest 188, 1958

29) H i r s c h o w i t z, B. I.
Urinary Excretion of Pepsinogen in gastroduodenal Ulceration
Lancet, London 1953/I, 66

30) H i r s c h o w i t z, B. I., D. H. P. S t r e e t e n, H. M. P o l l a r d, and H. A. B o l d t jr.
Role of gastric secretions in activation of peptic ulcers by corticotropin (ACTH)
J. Amer. Med. Assoc. 158, 27, 1955

31) H i r s c h o w i t z, B. I., D. H. P. S t r e e t e n, J. A. L o n d o n, H. M. P o l l a r d
Effect of eight-hour intravenous infusions of ACTH and the adrenocortical steroids in normal man.
I. Basal gastric secretion, and plasma and urinary pepsinogen
J. clin. Invest. 36, 1171, 1957

32) H i r s c h o w i t z, B. I.
Pepsinogen: its Origins, Secretion and Excretion
Physiol. Revs. 37, 475, 1957

33) J a n o w i t z, H. D., H. C o l c h e r, F. H o l l a n d e r
Effects of carbonic anhydrase inhibitor No. 6063 on electrolyte concentration in canine gastric juice
Fed. Proc. 11, 26, 1952

34) J a n o w i t z, H. D.
Control of Gastric and Pancreatic Secretion by Inhibition of Carbonic Anhydrate
Lancet, London 1958/I, 1353

35) J u d e, J. R., and A. H. H a r r i s
A study of uropepsin as a reflection of gastric secretory activity
A. M. A. Arch. Surg. 79, 761, 1959

36) K a i s e r, F., E. R e i c h, H. S a r r e
Klinische Erfahrungen mit einem neuen ganglienblockierenden Mittel (PENDIOMID)
Dsch. med. Wschr. 46, 1443, 1951

37) K e l l e r, N. H. P f i s t e r
Die Uropepsinogenausscheidung bei inneren Krankheiten
Z. inn. Med. 10, 735, 1955

38) K o n j e t z n y, G. E.
Chronische Gastritis und Duodenitis als Ursache des Magen-Duodenalgeschwürs
Beitr. pathol. Anat. 71, 595, 1923

39) K ü c h m e i s t e r, H., L. W e i s s b e c k e r, K. H e i n r i c h
Ein neues synthetisches Glucocorticoid in orientierender klinischer Sicht
Klin. Wschr. 41/42, 978, 1955

40) K u h l m a n n, F.
Enge Beziehung zwischen Uropepsinausscheidung und NNR-Aktivität
Med. Klin. 47, 2050, 1958

41) L a u m, J.
Ulkusbehandlung mit dem Anticholinergicum MTB 51
Ther. Gegenw. 7, 277, 1954

42) L e v r a t, M., R. L a m b e r t
Hémorragies digestives et ulcères gastroduodénaux déclenchés par la réserpine
Arch. Mal. Appar. dig. 48, 426, 1959

43) L i m, R. K. S., A. C. I v y, J. E. M c C a r t h y,
Quart. J. Exper. Physiol. 15, 13, 1925
zit. n. E. R. W o o d w a r d, L. R. D r a g s t e d t
Physiol. Revs. 40, 495, 1960

44) L i n d n e r, H.
Gastrointestinale Nebenwirkungen der Prednisonbehandlung und ihre Prophylaxe
Ärztl. Prax. 10, 308, 1959

45) M a r t i n i, P.
Über chronische Gastritis, Ulkus und über die Möglichkeit ihrer rationellen Therapie
Münch. med. Wschr. 6, 181, 1957

46) M a r x e r, A., K. M i e s c h e r
Helv. chem. acta 925, 1951
zit. n. B e i n, H. J., R. M e i e r
Pharmakologische Untersuchungen über PENDIOMID, eine neuartige Substanz mit ganglienblockierender Wirkung
Schweiz. med. Wschr. 81, 446, 1951

47) M e r t e n, J., W. F e t s c h e r
Ferment- und Säureausscheidung in der Basalsekretion und der durch Histamin stimulierten Sekretion des Magens unter parasympathicolytischen Substanzen und Ganglienblockern
Klin. Wschr. 1/2, 45, 1956

48) M o r t i m e r, D. C., P. M. O ' S u l l i v a n, M. O ' S u l l i v a n
An appraisal of the urinary pepsinogen determination in gastro-intestinal disease
Canad. med. Ass. J. 80, 609, 1959

49) M ü l l e r, J., H. F u n k e
Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse in der Ulcus- und Gastritistherapie
Fortschr. Diagn. 9, 1950

50) M ü l l e r, W. A.
Uropepsinogen
Dtsch. med. Wschr. 84, 392, 1959

51) M ü l l e r, W. A., H. M ü l l e r, M. S c h m i d t
Ansatzpunkte für eine vergleichende Therapie des Duodenalgeschwürs unter Berücksichtigung homöopathischer Medikamente
Hippokrates, Stuttgart 8, 281, 1961

52) O r z e c h o w s k i, G.
Ganglienblocker
Therap. Gegenw. 12, 451, 1953

53) P e z o l d, F. A., K. K r e n t z
Entwicklungstendenzen der internen Therapie des Ulcus pepticum
Ärztl. Wschr. 21, 483, 1952

54) R a d o u c o - T h o m a s, C., C. L a t a s t e - D o r o l l e, C. R o g g - E f f r o n, G. V o l u t e r, M. M e y e r, J.-M. C h a u m o n t e t, and D. L a r u e
Experimental Gastric Ulcer and Effect of a New Anti-Ulcerous Drug, Chlorbenzoxamin
Arzneimittelforsch. 8, 588, 1960

55) R a u e n, H. M.
Biochemisches Taschenbuch
Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956
(K o l l e r, S.
Statistische Auswertungsmethoden)

56) R i t t e r, H.
Zur homöopathischen Behandlung des Magenleidens und ihre Stellung in der Gesamttherapie
Allg. homöop. Ztg., Leipzig 334, 1933

57) R i t t e r, H.
Zur homöopathischen Behandlung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs
Hippokrates, Stuttgart 25, 375, 1954

58) R o b e r t, A., and E. N e z a m i s
Effect of cortisol on gastric ulcers of the Shay rat
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 98, 9, 1958

59) R ö h m, F.
Inauguraldissertation Tübingen 1962

60) S c h m i d t - M a t t h i e s e n, H.
Die Verwendung des PROTACTYL in der Geburtshilfe
Ärztl. Prax. 45, 1610, 1959

61) S h a y, H.
Emotional stress and parietal cell mass. Their role in the etiology of peptic ulcer
Amer. J. dig. Dis., N., S. 4, 846, 1959

62) S i e l a f f, H.-J.
Vergleichend-experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Spasmolytica und Ganglienblockern auf die Motilität des menschlichen Dünndarms
Z. ges. exper. Med. 6, 599, 1953

63) S o k o l o v, A. P.
Secretory mechanism of the digestive glands
2. Aufl. New York 1950
zit. n. W o o d w a r d, E. R., L. R. D r a g s t e d t
Physiol. Revs. 40, 495, 1960

64) S t a u f f e r, K.
Klinische homöopathische Arzneimittellehre
Sonntag, Regensburg 1938

65) T á r n o k y, A. L.
Clinical Biochemical Methods
Hilger & Watts LTD, London 65, 1958

66) T r u e l o v e, S. C.
Stilboestrol, phenobarbitone and diet in chronic duodenal ulcer. A factorial therapeutic trial
Brit. med. J. 1960/II, 559

67) U l b r i c h, J.
Wirksame Beseitigung klinischer Behandlungsschwierigkeiten bei internistischen Erkrankungen
Med. Klin. 34, 1482, 1960

68) V a r r ó, V., J. F a r e d i n, F. N o v a s z e l
Vergleichende Untersuchungen des Pepsingehaltes des des Magensaftes und der Menge des Uropepsins
Klin. Wschr. 30, 108, 1952

69) V a r r ó, V., J. F a r e d i n, and L. C s e r n a y
Plasma pepsinogen and adrenocortical activity. New data on the relationship
Amer. J. dig. Dis., N. S. 5, 466, 1960

70) V i r c h o w, R.
Einfaches chronisches Magengeschwür
Arch. pathol. Anat. 5, 361, 1853
zit. n. K a t s c h, G., H. P i c k e r t
Die Krankheiten des Magens
Handbuch der inneren Medizin III/1, 559, 1952

71) W a w r i n o w s k y, H.
Promazinhydrochlorid in der Psychiatrie
Therap. Gegenw. 9, 419, 1960

72) W i e d e r a n d e r s, R. E., K. L. C l a s s e n, W. G. G o b b e l jr., and M. M. D o y l e
The effect of cortisone acetate on gastric secretion
Ann. Surg. 152, 119, 1960

73) W i l c o x o n, F.
Biometrics 1, 80, 1945
zit. n. DOCUMENTA GEIGY 170.23, 1960

74) W i l c o x o n, F.
Biometrics 3, 119, 1947
zit. n. DOCUMENTA GEIGY 170.23, 1960

75) W i l h e l m j, C. M., H. H. M c C a r t h y, F. C. H i l l
Am. J. Physiol 117, 533, 1936

76) W o o d w a r d, E. R., M. N y h u s
Vagal and Antral Mechanism in Gastric Secretion
Amer. J. Med. 29, 732, 1960

Für die freundliche und großzügige Gewährung von Arbeitsmöglichkeiten im Forschungslaboratorium des Robert Bosch-Krankenhauses danke ich der Stuttgarter Homöopathischen Krankenhausgesellschaft und der Hans Walz-Stiftung. Insbesonders letztere hat die vorliegenden Untersuchungen ermöglicht.

L e b e n s l a u f

Am 9. August 1937 wurde ich, Joachim Braun, als Sohn des Pastors Eugen Braun und seiner Ehefrau Maria, geborene Schaller, in Marbach am Neckar geboren.

Dort besuchte ich die Volksschule mit einer durch den Krieg bedingten Unterbrechung und Evakuierung ins Allgäu. Von 1947 bis 1952 war ich Schüler der Oberschule Marbach am Neckar, dann besuchte ich die Oberstufe des Robert Mayer-Gymnasiums in Heilbronn.

Von 1956 bis zur ärztlichen Vorprüfung im April 1959 studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen Medizin, anschließend drei Semester an der Universität in Hamburg. Zum Wintersemester 1960/61 ging ich wieder nach Tübingen und beendete dort mit dem Staatsexamen am 29. Juni 1962 mein Medizinstudium.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte mich seit Sommer 1959 in den Semesterferien im Robert Bosch-Krankenhaus in Stuttgart.